

N° D'ORDRE : 393

N° DE SÉRIE 369

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

**THÉODORE SCHINZEL**

INGÉNIEUR CHIMISTE DIPLÔMÉ  
DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE A ZURICH

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — PRÉPARATION, STABILITÉ ET ACTION PHYSIOLOGIQUE DE  
COMBINAISONS ORGANIQUES CONTENANT DES MÉTAUX  
LOURDS DANS LA SÉRIE DES ACIDES DITHIOCARBAMIQUES,  
DES ACIDES THIOLS ET DES HYDRAZINES DIACYLÉES.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le ..... mars 1938 devant la Commission d'Examen.

23 MARS 1938

M. M. JAVILLIER . . . *Président.*

M<sup>me</sup> RAMART-LUCAS. *Rapporteur.*

M. EUGÈNE BLOCH . . . *Examinateur.*

PARIS

ANC<sup>NE</sup> IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

4, RUE CASSETTE, 4

1938



N° D'ORDRE : 393

N° DE SÉRIE 369

---

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

**THÉODORE SCHINZEL**

INGÉNIEUR CHIMISTE DIPLÔMÉ  
DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE A ZURICH

---

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — PRÉPARATION, STABILITÉ ET ACTION PHYSIOLOGIQUE DE  
COMBINAISONS ORGANIQUES CONTENANT DES MÉTAUX  
LOURDS DANS LA SÉRIE DES ACIDES DITHIOCARBAMIQUES,  
DES ACIDES THIOLS ET DES HYDRAZINES DIACYLÉES.

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

---

Soutenues le ..... mars 1938 devant la Commission d'Examen.

---

M. M. JAVILLIER . . *Président.*  
M<sup>me</sup> RAMART-LUCAS. *Rapporteur.*  
M. EUGÈNE BLOCH . . *Examineur.*

---

PARIS

ANC<sup>NE</sup> IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

---

1938

# FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. . . . M. MOLLIARD.  
Doyen. . . . C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

|                                |                 |            |              |                |
|--------------------------------|-----------------|------------|--------------|----------------|
| <i>Professeurs honoraires.</i> | H. LEBESGUE.    | FREUNDLER. | VESSIOT.     | Ch. FABRY.     |
|                                | A. FERNBACH.    | AUGER.     | PORTIER.     | LÉON BERTRAND. |
|                                | Émile PICARD.   | BLAISE.    | MOLLIARD.    | WINTREBERT.    |
|                                | Léon BRILLOUIN. | DANGÉARD.  | LAPICQUE.    | DUBOSQ.        |
|                                | GUILLET.        | LESPIEAU.  | G. BERTRAND. | BOHN.          |
|                                | PÉCHARD.        | MARCHIS.   | ABRAHAM.     |                |

## PROFESSEURS

|                                     |   |                                                       |                                    |   |                                                   |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------------------------|------------------------------------|---|---------------------------------------------------|
| M. CAULLERY. . . .                  | T | Zoologie (Évolution des êtres organisés).             | H. BÉGHIN. . . .                   | T | Mécanique physique et expérimentale.              |
| G. URBAIN. . . .                    | T | Chimie générale.                                      | FOCH. . . .                        |   | Mécanique expérimentale des fluides.              |
| Émile BOREL. . . .                  | T | Calcul des probabilités et Physique mathém.           | PAUTHENIER. . . .                  |   | Physique (P. C. B.).                              |
| Jean PERRIN. . . .                  | T | Chimie physique.                                      | De BROGLIE. . . .                  | T | Théories physiques.                               |
| E. CARTAN. . . .                    | T | Géométrie supérieure.                                 | CHRÉTIEN. . . .                    |   | Optique appliquée.                                |
| A. COTTON. . . .                    | T | Recherches physiques.                                 | P. JOB. . . .                      |   | Chimie générale.                                  |
| J. DRACH. . . .                     | T | Analyse supérieure et Algèbre supérieure.             | LABROUSTE. . . .                   |   | Physique du Globe.                                |
| Charles PÉREZ. . . .                | T | Zoologie.                                             | PRENANT. . . .                     | T | Anatomie et histologie comparées.                 |
| E. RABAUD. . . .                    | T | Biologie expérimentale.                               | VILLEY. . . .                      |   | Mécanique physique et expérimentale.              |
| M. GUICHARD. . . .                  |   | Chimie minérale.                                      | COMBES. . . .                      | T | Physiologie végétale.                             |
| Paul MONTEL. . . .                  | T | Théorie des fonctions et Théorie des transformations. | GARNIER. . . .                     | T | Mathématiques générales.                          |
| L. BLARINGHEM. . . .                | T | Botanique.                                            | PÉRES. . . .                       |   | Mécanique théorique des fluides.                  |
| G. JULIA. . . .                     | T | Mécanique analytique et Mécanique céleste.            | HACKSPILL. . . .                   |   | Chimie (P. C. B.).                                |
| C. MAUGUIN. . . .                   | T | Minéralogie.                                          | LAUGIER. . . .                     | T | Physiologie générale.                             |
| A. MICHEL-LÉVY. . . .               | T | Pétrographie.                                         | TOUSSAINT. . . .                   |   | Technique Aéronautique.                           |
| H. BÉNARD. . . .                    | T | Mécanique expérimentale des fluides.                  | M. CURIE. . . .                    |   | Physique (P. C. B.).                              |
| A. DENJOY. . . .                    | T | Application de l'analyse à la Géométrie.              | G. RIBAUD. . . .                   | T | Hautes températures.                              |
| L. LUTAUD. . . .                    | T | Géographie physique et géologie dynamique.            | CHAZY. . . .                       | T | Mécanique rationnelle.                            |
| Eugène BLOCH. . . .                 | T | Physique.                                             | GAULT. . . .                       |   | Chimie (P. C. B.).                                |
| G. BRUHAT. . . .                    |   | Physique.                                             | CROZE. . . .                       |   | Recherches Physiques.                             |
| E. DARMOIS. . . .                   | T | Enseignement de Physique.                             | DUPONT. . . .                      | T | Théories chimiques.                               |
| A. DEBIERNE. . . .                  | T | Physique générale et Radioactivité.                   | LANQUINE. . . .                    | T | Géologie structurale et Géologie appliquée.       |
| A. DUFOUR. . . .                    | T | Physique (P. C. B.).                                  | VALIRON. . . .                     |   | Mathématiques générales.                          |
| L. DUNOYER. . . .                   |   | Optique appliquée.                                    | BARRABÉ. . . .                     |   | Géologie structurale et géologie appliquée.       |
| A. GUILLIERMOND. . . .              | T | Botanique.                                            | MILLOT. . . .                      |   | Biologie animale (P. C. B.).                      |
| M. JAVILLIER. . . .                 | T | Chimie biologique.                                    | F. PERRIN. . . .                   |   | Théories physiques.                               |
| L. JOLEAUD. . . .                   |   | Paléontologie.                                        | VAYON. . . .                       |   | Chimie organique.                                 |
| ROBERT-LÉVY. . . .                  | T | Physiologie comparée.                                 | G. DARMOIS. . . .                  |   | Calcul des probabilités et Physique-Mathématique. |
| F. PICARD. . . .                    |   | Zoologie (Évolution des êtres organisés).             | CHAYTON. . . .                     | T | Biologie maritime.                                |
| Henri VILLAT. . . .                 | T | Mécanique des fluides et applications.                | AUBEL. . . .                       |   | Chimie biologique.                                |
| Ch. JACOB. . . .                    | T | Géologie.                                             | Jacques BOURCART. . . .            |   | Géographie physique et Géologie dynamique.        |
| P. PASCAL. . . .                    | T | Chimie minérale.                                      | M <sup>me</sup> JOLIO-CURIE. . . . |   | Physique générale et Radioactivité.               |
| M. FRÉCHET. . . .                   | T | Calcul différentiel et Calcul intégral.               | PLANTEFOL. . . .                   |   | Biologie végétale (P. C. B.).                     |
| E. ESCLANGON. . . .                 | T | Astronomie.                                           | CABANNES. . . .                    |   | Enseignement de Physique.                         |
| M <sup>me</sup> RAMART-LUCAS. . . . | T | Chimie organique.                                     | GRASSE. . . .                      |   | Biologie animale (P. C. B.).                      |
|                                     |   |                                                       | PRÉVOST. . . .                     |   | Chimie (P. C. B.).                                |

Secrétaire. . . . . M. PACAUD.  
Secrétaire honoraire. . . . . COMBECK.



A MES CHERS PARENTS



A MON MAITRE

MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE  
CHEF DE SERVICE A L'INSTITUT PASTEUR



Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur, à Paris, sous la haute direction de Monsieur ERNEST FOURNEAU.

Nous le remercions vivement de nous avoir accueilli dans son laboratoire et de nous avoir aidé de ses conseils éclairés pendant la réalisation de cette thèse.

Nous assurons de notre vive gratitude M. et M<sup>me</sup> JACQUES TRÉFOUEL dont l'aide précieuse et amicale ne nous a jamais fait défaut.

Nous remercions également M. DANIEL BOVET qui a bien voulu se charger des essais physiologiques.



# TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                           | Pages- |
|-----------------------------------------------------------|--------|
| INTRODUCTION . . . . .                                    | 3      |
| <b>I. — MATIÈRES PREMIÈRES</b>                            |        |
| A. — Acides dithiocarbamiques.                            |        |
| 1° Remarques générales . . . . .                          | 7      |
| 2° Partie expérimentale . . . . .                         | 12     |
| B. — Acides $\alpha$ -thiols.                             |        |
| 1° Remarques générales . . . . .                          | 20     |
| 2° Partie expérimentale . . . . .                         | 23     |
| C. — Hydrazines diacylées.                                |        |
| 1° Remarques générales . . . . .                          | 27     |
| 2° Partie expérimentale . . . . .                         | 31     |
| <b>II. — COMBINAISONS MÉTALLIQUES</b>                     |        |
| A. — Généralités . . . . .                                | 37     |
| 1° Dithiocarbamates . . . . .                             | 40     |
| 2° Dérivés métalliques des acides thiols . . . . .        | 44     |
| 3° Dérivés métalliques des hydrazines diacylées . . . . . | 47     |
| B. — Propriétés et stabilité . . . . .                    | 49     |
| 1° Dithiocarbamates . . . . .                             | 50     |
| 2° Dérivés métalliques des acides thiols . . . . .        | 56     |
| 3° Dérivés métalliques des hydrazines diacylées . . . . . | 58     |
| C. — Discussion des résultats . . . . .                   | 60     |
| <b>III. — ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE . . . . .</b>               |        |
| 64                                                        |        |
| TABLE BIBLIOGRAPHIQUE. . . . .                            | 72     |

---



## INTRODUCTION

---

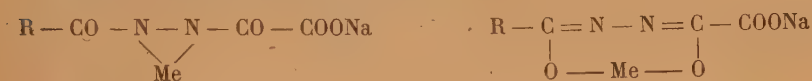
Les métaux lourds et leurs dérivés ont occupé de tout temps une place importante dans la lutte contre les maladies les plus variées ; l'histoire de la médecine nous en offre de nombreux exemples à travers les siècles. On ne se servait d'abord que de corps très simples qui se trouvaient dans la nature, surtout de sels minéraux ; puis le développement de la chimie a conduit à la préparation d'un nombre considérable de composés métalliques destinés à l'emploi thérapeutique. Mais les résultats obtenus ont été très divers et souvent contradictoires ; peu de travaux systématiques ont été faits jusqu'ici pour étudier la variation de l'action physiologique en fonction de la modification de la molécule qui porte le métal. On est donc encore loin de pouvoir établir une relation exacte entre la constitution chimique de ces produits et leur effet thérapeutique.

Ce qui importe dans l'emploi des composés métalliques en thérapeutique, c'est, après leur activité, leur stabilité, leur innocuité pour les tissus (en injection hypodermique) et enfin leur coefficient de sécurité. Ces deux derniers facteurs ont constitué longtemps l'obstacle principal pour l'emploi de l'antimoine et le dernier oblige encore à restreindre l'utilisation des dérivés du mercure. Pour ce qui est de la stabilité, il est de toute évidence qu'un produit ayant tendance à se décomposer ne peut avoir d'application pratique surtout dans les zones tropicales, même s'il est doué d'une grande efficacité thérapeutique.

Le métal, ou le métalloïde, est le plus souvent fixé sur du soufre ; font exception les dérivés dans lesquels le métal (ou le métalloïde) est fixé sur le carbone, tels que les acides aryl- ou alcoyl-arséniques, les arsénobenzènes, certains dérivés mercuriels, etc... ou encore quelques dérivés de l'antimoine surtout, là où le métalloïde est lié à l'oxygène (émétique,



zines N,N'-diacylées dans lesquelles un radical acide au moins est celui d'un diacide et qui peuvent être représentés par l'une ou l'autre des formules suivantes :



Au cours de la préparation des matières premières, nous avons obtenu certains composés qui se sont révélés peu propres à être employés comme molécules supports ; nous les avons cependant décrits étant donné qu'ils ne sont pas encore connus.

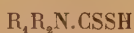
---



## MATIÈRES PREMIÈRES

---

### A. — ACIDES DITHIOCARBAMIQUES



#### 1° Remarques générales.

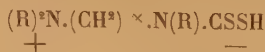
Lorsqu'on mélange une solution alcoolique d'ammoniaque avec du sulfure de carbone, on obtient le sel ammoniacal de l'acide dithiocarbamique  $H^2NCSSH$ , produit assez instable qui se décompose à l'air en sulfocyanure d'ammonium et soufre. En remplaçant successivement les deux hydrogènes liés à l'azote de cet acide, par des restes aliphatiques ou aromatiques, c'est-à-dire, en employant des amines primaires ou secondaires au lieu de l'ammoniaque, on arrive à des acides dithiocarbamiques de plus en plus stables, du moins dans le cas des dérivés aliphatiques. (Ceux qui dérivent d'amines aromatiques ont tendance à se transformer rapidement en sénévols et thiourées, comme le signalent RATHKE [1], SNEDKER [2] et DRASDOW [3].) DELÉPINE et A. W. HOFMANN ont été les premiers à étudier les acides dithiocarbamiques.

Le groupe  $-CSSH$ , tout comme le groupe carboxyle des acides carboniques, peut former des sels. Ainsi, en faisant réagir le sulfure de carbone avec une amine, on n'obtient pas l'acide libre, mais son sel avec l'amine :  $R^2NCSSH$ ,  $NHR^2$ . Cette perte en amine dans la réaction principale peut être évitée en tra-

vaillant en milieu alcalin ; il se forme alors le sel d'alcali qui peut être décomposé par un acide minéral. En employant l'acide chlorhydrique en excès pour cette opération, il y a décomposition totale en sulfure de carbone et chlorhydrate de l'amine [4]. Nous parlerons dans un autre chapitre des réactions et propriétés des sels de métaux lourds des acides dithiocarbamiques.

Les diamines subissent la même réaction que les monoamines avec le sulfure de carbone. Cette réaction a été décrite par HOFMANN (éthylènediamine) [5], RISTENPART (diéthylaminoéthylèneamine) [6], SCHACHT (triméthylènediamine) [7], STRACK (tétraméthylène- et pentaméthylènediamine) [8], ZAKLOVA (diamino(2,3)-butane) [9] ; des dibases cycliques ont été employées par SCHMIDT et WICHMANN (pipérazine) [10], FOURNEAU et BARRELET (dérivés de la pipérazine) [11], PRELOG et STEPAN (N-méthylpipérazine) [12] ; HARRIES, ORTHNER [13, 14] se servent de pipéridines aminées et TOPTSCHJEW [15] signale la réaction avec la 1-méthylpyridon-2-imide. Deux brevets [16, 17] mentionnent l'emploi de dithiocarbamates de dibases comme accélérateurs de vulcanisation. L'acide dithiocarbamique de la N,N-diméthylhydrazine a été décrit par RENOUF [18]. Ce sont à notre connaissance toutes les références concernant la réaction entre les diamines et le sulfure de carbone. Dans tous les cas cités sans exception, de même que pour les dérivés nouveaux de cette série que nous avons préparés, il n'y a qu'une des deux fonctions aminées de la dibase entrant en réaction avec le sulfure de carbone. Dans le cas d'une tétramine (spermine) [19] deux des quatre fonctions aminées ont réagi avec le sulfure de carbone.

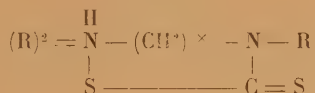
Contrairement aux acides dithiocarbamiques de monoamines, les dithioacides dérivés de diamines étudiés jusqu'ici ne forment pas de sel avec une deuxième molécule de diamine. La constitution de leur molécule qui renferme une fonction basique et une fonction acide



montre qu'il s'agit de molécules bipolaires. Or, il existe des corps de constitution similaire, les aminoacides. On sait depuis

longtemps que les aminoacides forment des sels internes en se repliant sur eux-mêmes, effectuant ainsi une neutralisation intramoléculaire. Il est alors logique d'attribuer le même comportement aux acides dithiocarbamiques de dibases. SCHMIDT-WICHMANN, ORTHNER, TOPTSCHJEW (*loc. cit.*) ainsi que WREDE et ses collaborateurs [19] ont déjà pris en considération ce fait dans leurs formules respectives.

Nous avons essayé de vérifier cette conception en faisant varier dans de grandes limites le rapport des quantités de diamine et de sulfure de carbone que l'on fait réagir. Les essais ont été faits avec le diéthylamino(1)-méthylamino(2)-éthylène et le diéthylamino(1)-méthylamino(3)-propylène. Dans les deux cas, le produit obtenu dans les conditions les plus favorables à la formation d'un sel normal avec une deuxième molécule de base (grand excès de base dans laquelle on verse lentement le sulfure de carbone dilué avec de l'éther) et le produit obtenu dans les conditions propices à la formation de sels internes (grand excès de sulfure de carbone dans lequel on verse la base diluée avec de l'éther) ont le même point de fusion et leur mélange n'a donné aucun abaissement de ce point de fusion. Le dosage du soufre, d'après CARIUS, correspond à la quantité de soufre calculée pour le sel interne. On obtient donc toujours le sel interne dont on peut donner la formule suivante :

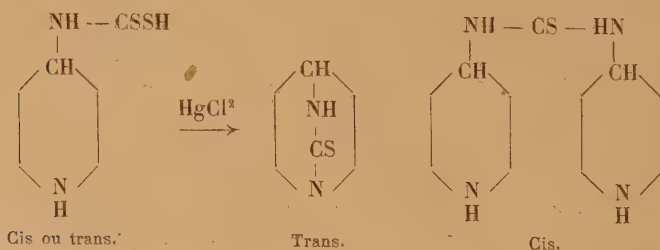


Par analogie avec les aminoacides, nous appellerons ces composés : acides aminodithiocarbamiques.

Il est cependant possible que, dans certains cas, il se forme d'abord le sel normal avec une deuxième molécule de dibase, surtout s'il s'agit d'une diamine dont les deux fonctions aminées sont séparées par une chaîne carbonée relativement longue ou ramifiée. Cette deuxième molécule de dibase, qui n'est qu'à moitié neutralisée à cause de sa seconde fonction aminée, se détache au fur et à mesure que l'on ajoute du sulfure de carbone, en réagissant avec celui-ci. L'acide libre

ainsi obtenu ne se ferme sur lui-même que lentement à cause de la distance ou des ramifications entre les groupes acides et basiques. On pourrait ainsi expliquer pourquoi le diéthylamino(1)-méthylamino(10)-décane donne avec le sulfure de carbone un produit pâteux qui se solidifie lorsqu'on l'abandonne quelques jours à lui-même. De même, le diéthylamino(2)-méthylamino(4)-hexane donne un miel jaune orangé si on fait réagir la base et le sulfure de carbone sans les diluer ; au contraire, en présence d'éther, on obtient un miel presque blanc qui, après quelques jours, devient solide. Le diéthylamino(1)-diméthyl(2)-méthylamino(3)-propane donne avec le sulfure de carbone un produit qui reste d'abord dissous dans l'éther (molécule ouverte) et commence à précipiter après quelque temps. Le précipité est à peine soluble dans l'éther (molécule fermée)

ORTHNER (*loc. cit.*) montre par l'exemple du dérivé dithiocarbamique de la *p*-aminopipéridine, que pour les dibases cycliques, la formation d'un sel interne dépend du solvant dans lequel on fait réagir la dibase avec le sulfure de carbone. Dans les solvants à petite constante diélectrique (benzène, éther) les groupes basogènes et acidogènes, hétéropolaires, peuvent s'attirer et se mettent en configuration *cis* ; ce rapprochement permet une neutralisation électrique sans formation de sel interne. Dans un milieu à grande constante diélectrique (alcool, eau) l'attraction électrique est fortement diminuée, les groupes antipolaires se posent en *trans* et la neutralisation n'est possible que par formation d'un sel interne. Les réactions de ces deux isomères sont différentes ; la deuxième donne par oxydation avec le chlorure de mercure une thiourée « interne », la première, une thiourée « normale » :



Dans le cas des dibases aliphatiques, il est moins probable que le solvant joue un rôle, la chaîne ouverte étant beaucoup plus mobile que la molécule cyclique, laquelle ne permet que deux états sans tension (cis, trans).

Les acides aminodithiocarbamiques que nous avons préparés se présentent tous bien cristallisés sous forme de leurs sels internes ; leurs réactions sont neutres à cause de la neutralisation intramoléculaire. Si on essaie d'ouvrir l'anneau avec de l'acide chlorhydrique 2 N à froid, il y a dégagement de sulfure de carbone et formation du mono- ou dichlorhydrate de la base, suivant la quantité d'acide chlorhydrique employée. Par contre, l'anneau se laisse facilement ouvrir à froid avec la soude diluée, sans qu'il y ait décomposition. On obtient ainsi les sels de sodium des acides aminodithiocarbamiques, qui est très soluble dans l'eau et qui donne une réaction basique à la phtaléine, grâce à la fonction aminée libre et à la dissociation du sel de sodium (acide faible, base forte). En ajoutant au sel de sodium une molécule d'acide minéral, le produit primitif précipite de nouveau sous sa forme cyclisée. L'ouverture de l'anneau par les chlorures des métaux lourds, qui est une nouvelle preuve de l'existence du sel interne, sera traitée dans le chapitre des composés métalliques.

La stabilité des acides aminodithiocarbamiques décrits est très différente suivant le cas. Certains produits n'ont subi aucune altération au cours de dix-huit mois (lumière et température ordinaire) ; d'autres, dans les mêmes conditions, deviennent pâteux, plus foncés et dégagent une odeur de sulfure de carbone, hydrogène sulfuré, sénévol, etc... Et même les produits, qui sont stables dans les conditions normales, commencent à s'altérer, si on les fait bouillir un certain temps avec de l'eau ou de l'alcool. La solution, d'abord neutre, devient alors faiblement alcaline. En tout cas, il vaut mieux ne pas chauffer trop longtemps les acides aminodithiocarbamiques en les recristallisant. Cette opération répétée plusieurs fois peut même conduire à un abaissement du point de fusion. Tous ces dérivés brunissent avant d'avoir atteint leur point de fusion et se décomposent en fondant.

Les diamines disymétriques, qui servent comme matière première pour les produits décrits, sont préparées en partant

des aminoalcools respectifs préalablement chlorés par le chlorure de thionyle.

En titrant ces diamines avec l'acide chlorhydrique et l'héliantine comme indicateur, on obtient un virage net après neutralisation des deux fonctions aminées.

La réaction entre la dibase et le sulfure de carbone se fait instantanément à froid avec dégagement de chaleur. Nous avons toujours travaillé en présence d'un excès de sulfure de carbone, fortement dilué par l'éther anhydre, tout comme la diamine ; l'acide dithiocarbamique précipite dans la solution étherée. Cette opération n'offrant pas d'intérêt particulier, nous nous bornerons à ne décrire dans la partie pratique que les produits finaux.

## 2° Préparation de diamines disymétriques et des acides aminodithiocarbamiques correspondants.

### DIÉTHYLAMINO(1)-AMINO(2)-ÉTHANE.

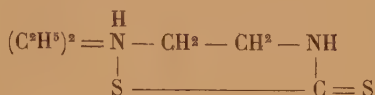


On part du diéthylamino(1)-éthanol(2), qui est un produit commercial ; en le chauffant pendant 5 heures à reflux avec du chlorure de thionyle en solution benzénique, on obtient le diéthylaminol(1)-chloro(2)-éthane (PE<sub>757</sub> mm. 146-148°, rendement 76 %). Ce dernier est chauffé à l'ébullition au bain d'huile avec une molécule de phtalimide potassée pendant 4 heures ; l'amine chlorée qui n'a pas réagi est ensuite chassée dans le vide. Reprendre par de l'eau, extraire à l'éther et traiter la solution étherée par l'acide chlorhydrique dilué pour séparer la phtalimide du diéthylamino(1)-phtalimido(2)-éthane. Alcaliniser la solution chlorhydrique, extraire à l'éther, etc... Le produit brut (rendement 40 %) est saponifié avec l'acide chlorhydrique 5 N, en chauffant pendant 2 heures à reflux. Séparer à froid des cristaux d'acide phtalique, concentrer la solution contenant le dichlorhydrate de la diamine, reprendre par l'éther et la soude. Evaporer la solution étherée et distiller le résidu. PE<sub>754</sub> mm. 142-147°, rendement 81 %.

Titrage acidimétrique : 0,0728 gr. Calc. 12,53 cc. HCl *n*/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 12,4 cc. HCl *n*/10.

RISTENPART [6], ainsi que COHEN et ses collaborateurs [20] ont obtenu la même diamine en faisant réagir la diéthylamine avec le phtalimido(2)-bromo(1)-éthane.

ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



15 gr. (1 molécule) de diamine diluée avec 150 cc. d'éther anhydre sont lentement versés dans un mélange de 31 cc. (4 molécules) de sulfure de carbone et de 100 cc. d'éther anhydre. La réaction est assez vive et l'éther se met à bouillir; l'acide dithiocarbamique précipite sous forme de poudre. Très peu soluble dans l'eau à froid, un peu mieux à chaud, peu soluble dans l'alcool, même à chaud. Recrystalliser dans un mélange de 75 cc. d'alcool + 25 cc. d'éther acétique + 20 cc. d'eau.

Aiguilles de couleur légèrement crème, brunissant à 140° et fondant en tube fermé à 150° avec décomposition. Après 18 mois le produit n'a pas changé.

DIÉTHYLAMINO(1)-MÉTHYLAMINO(2)-ÉTHANE.



La préparation de cette diamine en faisant réagir la méthylamine avec le diéthylamino(1)-chloro(2)-éthane (que nous avons décrit plus haut) a été publiée dans un brevet de l'I.G. [21]. Nous avons opéré avec un excès de 3 molécules de méthylamine en chauffant à 130° pendant 16 heures dans un tube scellé. PE <sub>741 mm.</sub> 155-160°, rendement 44 %.

Titrage acidimétrique : 0,0610 gr. Calc. 9,4 cc. HCl n/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 9,3 cc. HCl n/10.

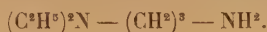
ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



Le produit précipite d'abord dans la solution étherée à l'état pâteux ; en agitant fortement on obtient, en peu de temps, une poudre légèrement jaune. Assez soluble dans l'eau à froid ; assez soluble dans l'alcool méthylique à chaud, peu soluble dans l'alcool éthylique à chaud. Recristallisé dans l'alcool méthylique absolu, il se forme de fines aiguilles à peu près blanches fondant à 141-142° en tube fermé avec décomposition. A la longue le produit se décompose en brunissant et dégageant une huile brune (soluble dans l'éther) qui a une forte odeur de sénévol. Si on conserve le même produit bien séché dans le vide, à l'obscurité, il est inaltéré après 9 mois.

Dosage du soufre (Carius) : S calc. 31,42 % (sel interne).  
S tr. 30,93 %.

#### DIÉTHYLAMINO(1)-AMINO(3)-PROPANE.



Le diéthylamino(1)-propanol(3), produit commercial, est traité avec du chlorure de thionyle. Cette amine chlorée avait été préparée par FOURNEAU et ses collaborateurs [22] (préparation du 710F à action antimalarienne). MAGIDSON-STRUKOW [23] ont plus tard publié sa préparation. On fait réagir le diéthylamino(1)-chloro(3)-propane obtenu (PE<sub>16</sub> mm. 63-69°, rend. 78 %) avec la phtalimide potassée (rend. 43 %) et on saponifie. (Pour les détails, voir l'homologue éthylénique.) PE<sub>754</sub> mm. 170-174°, rendement 70 %.

COHEN et ses collaborateurs (*loc. cit.*) ont obtenu la même base en faisant réagir la diéthylamine avec le bromo(1)-phtalimido(3)-propane.

Titrage acidimétrique : 0,0534 gr. Calc. 8,49 cc. HCl *n*/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 8,1 cc. HCl *n*/10.

#### ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



Poudre presque blanche. Facilement soluble dans l'eau froide, moins soluble dans l'alcool méthylique à chaud. Recris-

talliser dans un mélange de 25 cc.  $\text{CH}_3\text{OH}$  + 3 cc.  $\text{H}_2\text{O}$ , petits cristaux prismatiques jaunâtres, PF  $150^\circ$  en tube fermé, décomposition. Inaltéré après 18 mois.

DIÉTHYLAMINO(1)-MÉTHYLAMINO(3)-PROPANE.



Le diéthylamino(1)-chloro(3)-propane (décrit plus haut) est chauffé avec 3 molécules de monométhylamine (solution alcoolique) en tube scellé à  $130^\circ$  pendant 15 heures. Essorer les cristaux de chlorhydrate de monométhylamine. Reprendre par l'eau + HCl jusqu'à acidité au congo, chasser l'alcool dans le vide, précipiter la base par un grand excès de soude, extraire à l'éther, etc... Huile incolore, PE<sub>15 mm.</sub>  $66-70^\circ$ , rendement 55 %

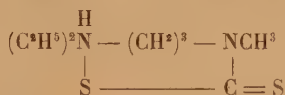
Titrage acidimétrique : 0,0739 gr. Calc. 10,26 cc. HCl *n*/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 10,3 cc. HCl *n*/10.

La fraction de queue en quantité importante, PE<sub>15 mm.</sub>  $144-147^\circ$ , contient la triamine de formule :



Sa formation peut être amoindrie et la quantité de dibase augmentée par un excès encore plus grand de monométhylamine.

ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



Précipite dans la solution étherée sous forme d'une matière pâteuse qui se transforme, en agitant fortement, en une poudre jaunâtre. Peu soluble dans l'eau froide (2 gr. 7 sur 100 cc.) mieux à chaud ; assez soluble dans l'alcool éthylique chaud. Recristalliser dans l'alcool à 75 %, cristaux prismatiques jaunâtres, PF  $171,5-172^\circ$  en tube fermé, en se décomposant. C'est le produit le plus stable de tous ceux que nous avons

préparés ; il n'a aucune tendance à s'altérer à l'état cristallisé.

Dosage du soufre (CARIUS). S calc. 29,13 % (sel interne).

S tr. 29,64 %.

DIÉTHYLAMINO(1)-MÉTHYLAMINO(10)-DÉCANE.



Pour préparer cette diamine, on a utilisé l'acide sébacique. On prépare d'abord le diméthyl-ester décrit par NEISON [24], rendement 84 %.



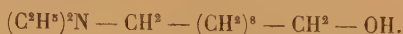
Celui-ci est réduit d'après BOUVAULT-BLANC [25] et on obtient le décanediol-(1,10), rendement 58 %.



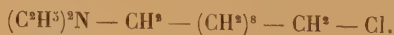
En le chauffant avec de l'acide chlorhydrique concentré, une des fonctions alcooliques est remplacée par du chlore [26], rendement 64 %.



Cette chlorhydrine est chauffée avec 3 molécules de diéthylamine en tube scellé à 145° pendant 24 heures et on isole l'amino-alcool suivant la méthode habituelle ; rendement 89 %, PE<sub>16 mm.</sub> 178-183°.



Ce produit est mentionné dans un brevet anglais [27]. Le même brevet décrit le traitement avec du chlorure de thionyle pour obtenir l'amine chlorée ; rendement 78 %, PE<sub>17 mm.</sub> 173-176°.



Cette chloramine a été employée pour la préparation du 925 F [28], produit à action antimalarienne du type de la plasmoquine. En chauffant le diéthylamino(1)-chloro(10)-décane avec 4 molécules de monométhylamine en tube scellé à 160° et pendant 15 heures, nous avons obtenu, après le trai-

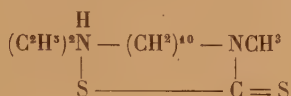
tement habituel, le diéthylamino(1)-méthylamino(10)-décane, PE<sub>16</sub> mm. 169-173°, rendement 69 %, huile incolore.

Titration acidimétrique : 0,1825 gr. Calc. 15,08 cc. HCl *n*/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 15,04 cc. HCl *n*/10.

Une fraction de queue qui passe à 16 mm. entre 260 et 275° représente probablement la triamine suivante :



#### ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



Le produit précipite d'abord sous forme huileuse, devient ensuite lentement pâteux et se solidifie après quelques jours. Pour obtenir plus vite un produit solide, on dissout la masse pâteuse dans de l'acétone tiède et laisse ensuite l'acétone s'évaporer à l'air ; on obtient ainsi de jolies rosettes de cristaux jaunes, encore gluants. Laver les cristaux 4 fois à l'éther en les pulvérisant, et décantier l'éther. Ensuite, laver le produit 3 fois avec un peu d'acétone froide en décantant celle-ci. Sécher dans le vide. Poudre cristalline un peu orangée. PF 76° en tube fermé, décomposition. Très peu soluble dans l'eau à chaud, assez soluble dans l'alcool absolu à froid.

#### DIÉTHYLAMINO(1)-DIMÉTHYL(2,2)-MÉTHYLAMINO(3)-PROPANE



APPEL et TOLLENS [29], ainsi que FIRMENICH [30] ont décrit la préparation du diméthyl-diméthylol-méthane :



Ce glycol dissous dans l'acide acétique glacial, chauffé en tube scellé avec 1 molécule 1/2 d'HCl (100°, 15 heures) donne, avec un rendement de 82 %, la bromo-acétine suivante (FIRMENICH, *loc. cit.*).



En chauffant ce produit avec 3 molécules de diéthylamine en tube scellé pendant 3 jours nous avons obtenu avec des rendements de 55 % :



La désacétylation est effectuée avec de l'HCl 5/n en chauffant à reflux pendant 4 heures. On obtient ainsi l'aminool, rendement 69 %.



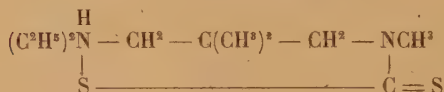
MAGIDSON [31] a obtenu le même amino-alcool avec un rendement de 41 % en soumettant la bromhydrine non acétylée directement à l'amination, tandis que notre rendement total calculé sur la bromhydrine acétylée est de 38 %. Mais, comme le signale FIRMENICH (*loc. cit.*) la préparation de la bromhydrine sans acétylation (par exemple d'après MILES et BAINS [32] ne réussit pas toujours, tandis que le détour par l'acétylation donne toujours de bons résultats. MAGIDSON (*loc. cit.*) décrit aussi la réaction de cet amino-alcool avec le chlorure de thionyle (FOURNEAU et ses collaborateurs avaient déjà employé ce produit avant MAGIDSON pour la préparation du 664 F dans la série de la plasmogène [22]. On obtient ainsi le diéthylamino(1)-diméthyl(2)-chloro(3)-propane. Rendement 70 %.



Nous avons traité ce produit, comme d'habitude, par 3 molécules de monométhylamine (tube scellé, 160°, 2 jours). Rendement 57 % de diamine, huile incolore, PE<sub>15</sub> mm. 76-79°.

Titrage acidimétrique : 0,0392 gr. Calc. 4,55 cc. HCl *n*/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 4,65 cc. HCl *n*/10.

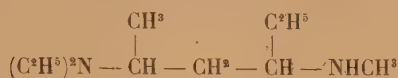
#### ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



Le produit reste d'abord dissous dans l'éther ; en l'abandonnant à la glacière on obtient des cristaux jaunes qui sont

désormais peu solubles dans l'éther. Recrystalliser dans un peu d'acétone sèche, petits cristaux jaunâtres, PF 85-87° en tube fermé, décomposition. Très peu soluble dans l'eau froide, mieux à chaud, assez soluble dans l'alcool, acétone, benzène, chloroforme. Se décompose lentement, devient pâteux et dégage une odeur de sulfure de carbone et de sénévol.

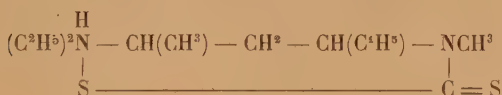
DIÉTHYLAMINO(2)-MÉTHYLAMINO(4)-HEXANE.



On part du diéthylamino(2)-oxy(4)-hexane. Traiter par du sulfure de thionyle en solution benzénique (5 heures, reflux). La chloramine (rend. 72 %, PE<sub>18 mm.</sub> 96-98°) est chauffé avec 3 molécules de méthylamine en tube scellé (30 heures, 150°). La diamine obtenue par le traitement habituel se présente sous forme d'huile incolore. PE<sub>25 mm.</sub> 104°, rendement 48 %.

Titrage acidimétrique : 0,0537 gr. Calc. 5,76 cc. HCl *n*/10 (dichlorhydrate).  
Tr. 5,85 cc. HCl *n*/10.

ACIDE DITHIOCARBAMIQUE.



Précipité d'abord pâteux, presque blanc, qui se solidifie lentement en devenant jaunâtre. Pendant quelques jours on agite la masse de temps en temps avec de l'éther. On obtient ainsi une poudre de couleur crème. Recrystalliser dans l'éther acétique, petits cristaux jaunes, PF 150-151° en tube fermé, décomposition. Assez soluble à froid dans l'eau et l'alcool absolu. Ne se décompose pas au cours de 18 mois.

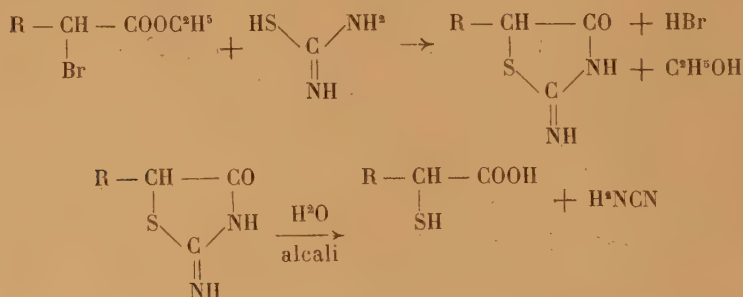
## B. — ACIDES $\alpha$ -THIOLS



### 1° Remarques générales.

Les  $\alpha$ -mercaptoacides de la série grasse sont préparés en général par l'action du sulfhydrate de sodium ou de potassium sur les acides  $\alpha$ -halogénés. La méthode séduit par l'apparence de sa simplicité, mais elle présente un désavantage en ce que les rendements dépendent beaucoup de la pureté des matières employées et que l'on est fortement gêné au cours de la préparation par l'odeur repoussante du sulfhydrate et du mercaptoacide.

Schütz [33] indique quelques modifications à cette méthode pour assurer de bons rendements, en insistant surtout sur l'importance de la pureté du NaSH, qui doit être fraîchement préparé par action de l'hydrogène sulfuré sur la soude. Mais il existe une autre méthode qui donne d'aussi bons résultats et a l'avantage d'être plus propre. On fait agir la thiourée sur les acides  $\alpha$ -bromés ou sur leurs esters. Les pseudothiouthydantoïnes qui se forment sont ensuite coupées en milieu alcalin. Les formules schématisant cette préparation sont les suivantes :



La condensation de l'ester  $\alpha$ -bromé avec une molécule de thiourée (forme isomère) se fait en milieu alcoolique. Cette condensation a été signalée tout d'abord par MALY [34], VOLHARD [35], CLAESON [36], ANDREASCH [37]. NICOLET et BATE [38] en ont fait de nouveau usage pour préparer quelques termes

de mercaptoacides dans la série grasse. On obtient les pseudothiohydantoïnes brutes avec des rendements pratiquement quantitatifs.

L'acide bromhydrique dégagé au cours de la réaction se fixe plus ou moins fortement sur la pseudothiohydantoïne, mais il nous semble qu'il ne s'agit pas de bromhydrates véritables; plus on monte dans la série, moins l'HBr tient à la molécule. Par exemple, dans le cas du dérivé de l'acide butyrique, la 5-éthyl-pseudothiohydantoïne (formule voir page 23), on obtient, après recristallisation dans l'alcool, de jolis cristaux rhomboédriques, qui commencent à brunir à 205° et fondent à 213°. Ils sont facilement solubles dans l'eau, la solution est acide au tournesol. Pour la neutralisation, il faut exactement une molécule de soude, après l'addition de laquelle se produit une précipitation de cristaux orthorhombiques, qui, après recristallisation dans l'alcool, fondent en se décomposant à 196-198°. Ce dernier produit est sans doute le corps libre, tandis que le premier a fixé une molécule d'HBr, ce qui a été vérifié par la recherche qualitative de l'halogène. Par contre, si on essaye de faire la même chose avec la 5-heptyl-pseudothiohydantoïne, on n'obtient qu'un produit et il ne contient plus d'halogène. Il en est de même pour les dérivés 5-nonyl- et 5-hexadécyl-, qui perdent facilement l'HBr par recristallisation; on remarque, en effet, que les premières eaux-mères sont fortement acides.

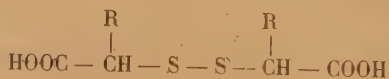
Signalons que, pour obtenir les thiohydantoïnes pures, il ne suffit pas de les faire recristalliser dans l'alcool comme l'ont fait NICOLET et BATE (*loc. cit.*); il faut, de plus, les faire recristalliser dans l'eau, si elles sont solubles dans ce solvant, ou les faire bouillir avec de l'eau si elles y sont insolubles. Le point de fusion de la 5-heptyl-pseudothiohydantoïne, par exemple, qui, après plusieurs recristallisations de l'alcool, était resté constant à 182°, est monté après ce traitement à l'eau à 191,5°. Les points de fusion des thiohydantoïnes sont assez voisins l'un de l'autre et ont tendance à diminuer au fur et à mesure que la chaîne latérale s'allonge.

Cependant, pour la préparation des acides  $\alpha$ -thiols, il n'est pas nécessaire d'isoler et de purifier les thiohydantoïnes, du moins pas celles dont les mercaptoacides peuvent être dis-

tillés dans le vide (c'est-à-dire jusqu'à l'acide  $\alpha$ -mercaptoundécylique).

La coupure des thiohydantoïnes a été effectuée par ANDREASCH [39], DIXON [40], avec de la baryte ; d'autres ont employé les alcalis en milieu aqueux [41] ou alcoolique [42]. NICOLET et BATE (*loc. cit.*) se sont servis de cette dernière méthode. Ils chauffent les thiohydantoïnes pendant 20 heures avec un poids égal de soude dans 10 fois la quantité d'alcool à 85 %. Nous avons préféré la soude aqueuse pour cette hydrolyse qui permet de ne chauffer que 3 à 4 heures. Pour les termes très élevés seulement, par exemple pour l'acide mercaptostéarique, il nous paraît préférable de travailler dans un milieu alcoolique ; ce n'est d'ailleurs qu'une question de solubilité. Nous avons employé 4 molécules de soude par molécule d'hydantoïne, en ajoutant une quantité d'eau suffisante pour obtenir une solution de soude d'environ 5 à 10 %. Pour mettre le mercaptoacide en liberté à partir de son sel de soude, on acidifie jusqu'à réaction au congo et on l'extrait et purifie suivant les méthodes courantes. La cyanamide qui constitue le produit secondaire de la saponification est elle-même saponifiée en  $\text{CO}^2$  et  $\text{NH}^3$ .

On sait que les acides  $\alpha$ -thiols subissent très facilement une oxydation par l'oxygène de l'air pour se transformer en disulfures :



Un exemple caractéristique est celui de la cystéine-cystine. A partir des disulfures, on peut régénérer les acides primitifs par une réduction au zinc en milieu acide [43, 44, 45].

Pour éviter cette oxydation, il est alors préférable d'exécuter l'hydrolyse des thiohydantoïnes, ainsi que les opérations qui la suivent, en atmosphère d'azote ; pour la distillation des acides dans le vide, l'azote est introduit par le capillaire. Pour les mêmes raisons, la solution obtenue après l'hydrolyse ne doit jamais être filtrée ou acidifiée à chaud ; une décoloration par le charbon actif est aussi à déconseiller.

Comme l'ont signalé KLASON-KARLSON [46], le groupe  $-\text{SH}$  libre peut être dosé par oxydation en disulfure à l'aide d'une



de produit brut, blanc, qui est directement employé pour l'hydrolyse. Recristallisé dans l'alcool : plaquettes blanches rhomboédriques, brunissant à 205°, PF 213°, renfermant une molécule d'HBr. Facilement soluble dans l'eau avec réaction acide ; après neutralisation avec une molécule de soude exactement, la molécule libre précipite, prismes orthorhombiques, PF 196-198° avec décomposition.

Dosage de l'azote (KJELDAHL) : 0,2015 gr. Neutr. 27,4 cc. H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup> n/10.  
 Calc. 19,42 % N.  
 Tr. 19,02 % N.

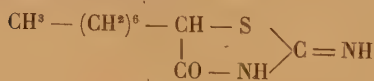
# ACIDE α-MERCAPTOBUTYRIQUE.



On fait bouillir 125 gr. d'hydantoïne brute avec 90 gr. de soude dans 1 litre d'eau pendant 4 heures, en introduisant un faible courant d'azote. La solution refroidie est acidifiée avec de l'HCl concentré (congo) et saturée avec du chlorure de sodium (l'acide mercaptobutyrique étant bien soluble dans l'eau). Après extraction répétée à l'éther, celui-ci est lavé à l'eau saturée d'NaCl, etc... On obtient 73 gr. d'acide brut dont on recueille la fraction qui distille entre 123° et 128° sous 22 mm. Rendement 46 gr.

Titrage iodométrique . . . . . — SH 96,9 %  
 Titrage alcalimétrique . . . . . — COOH 96,8 %

# 5-HEPTYL-PSEUDOTHIOHYDANTOÏNE.



100 gr. d'ester α-bromopélargonique et 29 gr. de thiourée dans 400 cc. d'alcool absolu sont maintenus à l'ébullition pendant 50 minutes ; chasser l'alcool jusqu'à commencement de cristallisation ; essorer à froid ; rendement 76 gr. de produit brut. Faire bouillir avec de l'eau (dans laquelle il est peu soluble) et recristalliser 2 fois dans l'alcool, PF 191,5°.

Dosage de l'azote (KJELDAHL) : 0,1927 gr. Neutr. 17,7 cc. H<sup>2</sup>SO<sup>4</sup> n/10.  
 Calc. 13,05 % N.  
 Tr. 12,87 % N.

ACIDE  $\alpha$ -MERCAPTOPÉLARGONIQUE.



On fait bouillir 40 gr. de thiohydantoïne brute avec 30 gr. de soude dans 300 cc. d'eau pendant 3 heures. Acidifier et extraire à l'éther, etc... PE<sub>0,88 mm.</sub> 140-145°, rendement 24,2 gr. = 64 % calc. sur l' $\alpha$ -bromoester. Le produit qui se forme (d'abord un liquide incolore) d'une odeur repoussante, cristallise à la glacière en fines aiguilles fondant à 33°.

Titration iodométrique . . . . . — SH 97,0 %  
 Titration alcalimétrique . . . . . — COOH 98,2 %

CHLORURE DE L'ACIDE UNDÉCYLIQUE.



100 gr. d'acide undécylique sont dissous dans 200 gr. de chloroforme sec ; on laisse couler cette solution sur 112 gr. de PCl<sub>5</sub> qui se trouve dans un ballon, muni d'un réfrigérant. La réaction est très vive et il faut refroidir au début dans la glace. Vers la fin, on chauffe jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'HCl.

Chasser le CHCl<sub>3</sub> et le POCl<sub>3</sub> et distiller ensuite le chlorure. PE<sub>15-16 mm.</sub> 127,5-132°, rendement 96 gr. = 87,5 %.

BROMURE DE L'ACIDE  $\alpha$ -BROMOUNDÉCYLIQUE.



96 gr. de chlorure d'acide sont chauffés au bain-marie dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome (joints rodés) par laquelle on introduit en 8 heures 76 gr de brome sec.

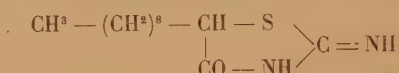
La réaction est terminée quand il ne se dégage plus d'HCl ni de vapeurs de brome. Le produit brut est employé pour la réaction qui suit.

ESTER ÉTHYLIQUE DE L'ACIDE  $\alpha$ -BROMOUNDÉCYLIQUE.



Le bromure brut est versé dans 300 cc. d'alcool absolu (échauffement) et abandonné 1/2 heure ; puis on ajoute 2 litres d'eau ; l'éther se sépare ; on décante et lave avec de l'eau qui contient peu de carbonate de soude et quelques gouttes de bisulfite de soude (pour détruire des traces de brome). La fraction de cœur distille sous 14 mm. entre 155-163°, rendement 90 gr. \

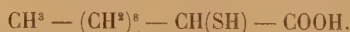
5-NONYL-PSEUDOTHIOHYDANTOÏNE.



50 gr. d'ester  $\alpha$ -bromé sont chauffés avec 13 gr. 5 de thiourée dans 200 cc. d'alcool absolu (1 heure), qui est ensuite chassé dans le vide jusqu'à commencement de cristallisation. Laisser refroidir, diluer la masse pâteuse avec de l'éther (dans lequel le composé est insoluble) et essorer. Rendement 39 gr. (95 %) de produit brut. On le fait bouillir avec 1 litre d'eau et fait recristalliser ensuite dans de l'alcool à 50 %. 30 gr., aiguilles très fines, PF 182°5.

Dosage de l'azote (KJELDAHL) : 0,1265 gr. Neutr. 10,25 cc.  $\text{H}^2\text{SO}^4$   $n/10$ .  
Calc. 11,57 % N.  
Tr. 11,38 % N.

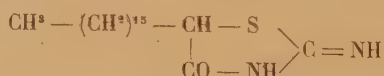
ACIDE  $\alpha$ -MERCAPTOUNDÉCYLIQUE.



Hydrolyse de 20 gr. d'hydantoïne pure avec 13 gr. 2 de soude dans 250 cc. d'eau (5 heures). Après acidification, l'acide thiol se sépare sous forme solide. Traitement habituel. Distillation PE  $_{1,8 \text{ mm.}}$  165-166°. Le produit cristallise (aiguilles), il ressemble à la paraffine. PF 49-50°. Rendement 13 gr. 5 = 88 %. Odeur atténuée de mercaptan.

Titrage iodométrique . . . . . — SH 97,3 %.

5-HEXADÉCYLPSEUDOTHIOHYDANTOÏNE [38].



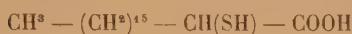
254 gr. d'ester  $\alpha$ -bromostéarique et 50 gr. de thiourée sont chauffés à l'ébullition dans 1 litre d'alcool pendant 1 heure ; ensuite, on chasse la plus grande partie de l'alcool et fait bouillir le résidu avec 1 litre d'eau ; essorer à froid et faire recristalliser dans 700 cc. d'alcool à 80 %, rendement 196 gr. = 89 %. Après recristallisation dans l'alcool méthylique, on obtient de très fines aiguilles fondant à 174°5.

Analyse (KJELDAHL) : 0,2734 gr. Neutr. 16,5 cc.  $H^2SO^4$   $n/10$ .

Calc. 8,24 % N.

Tr. 8,43 % N.

#### ACIDE MERCAPTOSTÉARIQUE [38, 50].



190 gr. de thiohydantoïne et 85 gr. de soude dans 1 litre d'alcool à 80 % sont maintenus à l'ébullition pendant 18 heures. Après avoir acidifié et extrait à l'éther, on obtient 168 gr. de produit brut. Recristalliser deux fois dans l'éther de pétrole (PE 30-40°) et 2 fois dans l'acide acétique glacial sans dépasser 60°. Cristallise en écailles microscopiques blanches, PF 70°5, rendement 107 gr.

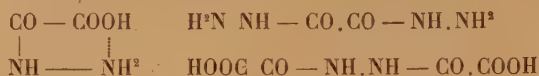
Titrage iodométrique . . . . . — SH 98,8 %.

#### C. — HYDRAZINES N,N'-DIACYLÉES

##### 1° Remarques générales.

Beaucoup de travaux ont été faits sur les composés formés par l'hydrazine avec des acides. Cela n'a rien d'étonnant si on sait que tous les 4 hydrogènes de l'hydrazine peuvent être remplacés par des restes acides ; en tenant compte des 2 dérivés disubstitués possibles (N,N et N,N' diacylé), on peut imaginer théoriquement 5 dérivés d'acylation pour chaque acide. La question se complique avec les diacides dont les 2 fonctions acides peuvent réagir avec l'hydrazine. En prenant l'acide oxalique, par exemple, on pourrait imaginer de nom-

breuses combinaisons dont les plus simples seraient les suivantes :



Toutes les trois peuvent être obtenues par des voies différentes de préparations.

Il faut pour la réaction avec l'hydrazine, que les acides soient employés sous forme d'ester, de chlorure ou d'anhydride ; le groupe acide libre ne réagit pas en général avec l'hydrazine. En employant les chlorures d'acides, on perd une molécule d'hydrazine pour la neutralisation de l'acide chlorhydrique. Cette perte peut être évitée en travaillant en présence d'alcali (SCHOTTEN - BAUMANN) ou en milieu pyridinique. L'hydrazine est employée sous forme d'hydrate ou sulfate ; dans ce dernier cas, on ajoute de l'alcali pour neutraliser l'acide sulfurique.

Les hydrazines *monoacylées par un monoacide* sont obtenues en faisant réagir une molécule d'ester ou de chlorure d'acide avec une molécule ou un excès d'hydrazine (refroidir, chauffer suivant le cas) [51, 52].

Les hydrazines *N,N'-diacylées par un même monoacide* sont préparées comme suit :

1° Par chauffage d'un excès d'ester ou d'anhydride avec l'hydrazine hydratée [51, 53]. AUTENRIETH et SPIESS ont travaillé avec une molécule d'anhydride en refroidissant [54]. PELLIZARI [55] a obtenu la diacétylhydrazine en traitant une molécule de sulfate d'hydrazine avec 2 molécules d'acétate de soude et 2 molécules d'anhydride acétique. STOLLÉ [56] a employé 2 molécules de chlorure d'acide en présence de soude.

2° A partir des hydrazines monoacylées, en les traitant par l'ester ou l'anhydride de l'acide [52]. En chauffant les composés monoacylés au-dessus de leur point de fusion (dégagement de  $\text{N}^2\text{H}^4$ ) [51]. Par oxydation des dérivés monoacylés avec de l'iode ou de l'oxyde de mercure [51, 52].

Les hydrazines *monoacylées par un diacide* sont préparées en faisant réagir une molécule d'hydrazine avec une molécule de monoester du diacide [57, 58] ou en traitant un excès de diester par l'hydrate d'hydrazine au-dessous de  $-10^\circ$  [59, 60].

(On obtient dans ce cas l'ester du monoacyl dérivé ; en travaillant à la température normale et sans excès de diester, il se forme uniquement le dihydrazide du diacide.) Un autre moyen pour introduire un diacide, dont un groupe acide reste libre, est de faire réagir avec l'hydrazine l'ester d'un monoacide chloré, et de remplacer le chlorure par le groupe nitrile qu'on saponifie ensuite.

Les hydrazines *N,N'*-diacylées par un même diacide peuvent être obtenues en chauffant longtemps le dérivé monoacylé avec du diester ou en l'oxydant par l'acide nitreux, l'iode ou l'oxyde de mercure [60].

Pour obtenir des hydrazines *N,N'*-disubstituées par 2 acides différents, il faut partir d'une hydrazine monoacylée en la traitant par l'anhydride, le chlorure ou l'ester du 2<sup>e</sup> acide.

Nous avons préparé les hydrazines substituées suivantes :

- I.  $C^2H^5O - CO - CO - NH - NH^2$
- II.  $HOOC - CO - NH - NH^2$
- III.  $C^2H^5O - CO - CO - NH - NH - CO - CH^3$
- IV.  $C^2H^5O - CO - CO - NH - NH - CO - NH^2$
- V.  $C^2H^5O - CO - CO - NH - NH - CO - NH - CO - CH^3$
- VI.  $C^2H^5O - CO - CO - NH - NH - CO - CO - OC^2H^5$
- VII.  $HOOC - CO - NH - NH - CO - COOH$
- VIII.  $HOOC - CO - NH - NH - CO - CH^3$
- IX.  $HOOC - CO - NH - NH - CO - NH^2$

La monoéthoxalyldiazine (I) nous a servi de matière première pour plusieurs dérivés. Sa préparation a été publiée par STOLLÉ et CURTIUS [59, 60] ; nous avons suivi la méthode donnée par ce dernier (voir p. 34). Le produit se décompose en quelques semaines. Le rendement obtenu avec cette méthode varie dans de grandes limites ; même en travaillant toujours dans les mêmes conditions, nous avons atteint quelquefois le rendement de 63 % indiqué par CURTIUS, alors que, dans d'autres cas, le produit est resté entièrement dans l'eau-mère (oxalate d'éthyle) sans cristalliser. Nous avons alors essayé d'isoler l'éthoxalyldiazine en la combinant avec la benzaldéhyde (STOLLÉ [59]) :



Ce produit a été obtenu avec de bons rendements, il est facilement recristallisable. Mais en essayant d'enlever la benzal-

déhyde avec de l'acide chlorhydrique (acide concentré ou dilué, à chaud ou à froid), nous n'avons obtenu que très peu de chlorhydrate d'éthoxalylhydrazine, mais une grande quantité de benzalazine :



Cette méthode est donc peu avantageuse.

En partant de l'éthoxalylhydrazine (I) nous avons préparé : la dioxalylhydrazine (VII) (par l'intermédiaire de la diéthoxalylhydrazine (VI), décrite par CURTIUS [60], la N-éthoxalyl-N'-acétylhydrazine (III), l'éthoxalylsémicarbazide (IV) et l'éthoxalylacétylsémicarbazide (V), qui ne sont pas connues.

Dans le cas de la diéthoxalylhydrazine (VI), on arrive à saponifier les groupements ester d'après CURTIUS [60] (voir p. 34). Cette méthode ne nous a pas donné de bons résultats dans les autres cas. Il nous a donc fallu partir d'une matière première dont le groupe acide n'est pas estérifié, c'est-à-dire la monooxalylhydrazine (II), qui a été préparée par CURTIUS [61] par hydrolyse de l'acide benzalhydrazinoglyoxalique. Nous avons préféré une méthode plus simple en traitant le sel monopotassé du monoester oxalique



par l'hydrazine hydratée. Le sel de potasse de la monooxalylhydrazine est ainsi obtenu avec de très bons rendements ; en le traitant par une molécule d'acide chlorhydrique, on obtient le produit libre (II) qui a les mêmes propriétés que celui décrit par CURTIUS (*loc. cit.*). La monooxalylhydrazine est une molécule bipolaire (du type des aminoacides) qui forme probablement un sel interne.

Cette cyclisation expliquerait que ce produit offre beaucoup plus de résistance à l'acétylation que l'éthoxalylhydrazine. Mais la formation d'un sel interne n'amène pas une neutralisation complète ; en effet, le composé est acide au congo, et même son sel de potassium est encore acide au tournesol. En chauffant le produit avec de l'acide chlorhydrique, on obtient de l'acide oxalique et de l'hydrazine.

Ce composé a servi pour la préparation de l'oxalylsémicarbazide (IX), de même que pour obtenir la N-oxalyl-N'-acétyl-

hydrazine (VIII). On le traite dans ce dernier cas par un excès d'anhydride acétique en chauffant jusqu'à ce que tout soit dissous. Cette dissolution se fait plus vite si on part du sel de potasse (pour les détails, voir p. 33). On obtient finalement un produit presque incolore, d'abord visqueux, qui se durcit lentement. Il est extrêmement hygroscopique et dégage rapidement de l'acide acétique. Nous n'avons pas pu l'obtenir à l'état cristallisé, ni, par conséquent, en faire l'analyse exacte ; mais il s'agit sans aucun doute de l'oxalylacétylhydrazine. L'odeur forte d'acide acétique fait penser à une décomposition ; une solution aqueuse commence, en effet, à se troubler après quelque temps.

Les difficultés de l'obtention de ce produit et sa tendance à se décomposer se laisseraient expliquer par le fait que l'acide oxalique est un acide beaucoup plus fort que l'acide acétique. Le reste oxalique libre aurait alors tendance à remplacer l'acide acétique lié à l'hydrazine, en reconstituant ainsi la molécule cyclisée primitive.

Les rendements sont d'autant meilleurs que le temps nécessaire pour dissoudre la matière première dans l'anhydride est plus court. On a alors intérêt à travailler avec le sel de potassium et un grand excès d'anhydride, en chauffant jusqu'à l'ébullition de ce dernier. La réaction ne se fait pas à la température ordinaire ; même au bain-marie, elle est assez lente.

Signalons encore que tous les dérivés d'hydrazine ne peuvent pas être analysés par la méthode de Kjeldahl ; on n'obtient que des traces d'azote ou, dans le cas des composés du type de la sémicarbazide, seulement l'azote correspond au groupe aminé.

## 2° Préparation d'hydrazines acylées.

### MONOÉTHOXALYLHYDRAZINE.



Méthode de CURTIUS [60]. 180 gr. d'oxalate d'éthyle mélangés avec 100 cc. d'alcool absolu sont refroidis à  $-18^\circ$  ; en agitant bien avec un agitateur mécanique, on introduit goutte à goutte (1 heure 1/2) un mélange froid de 83 gr. d'hydrazine hydratée

à 50 % et 60 cc. d'alcool. La température ne doit jamais monter au-dessus de  $-14^{\circ}$ . Séparer de l'oxalyldihydrazide en essorant et chasser rigoureusement l'alcool et l'eau de la solution dans le vide, sans dépasser  $33^{\circ}$ . Ajouter de l'éther anhydre jusqu'à ce que le trouble ne disparaisse plus. Abandonner 48 heures à la glacière et essorer les cristaux. Ils sont lavés à l'éther anhydre et séchés dans le vide sur l'acide sulfurique. Aiguilles hygroscopiques PF  $52^{\circ}$ , rendements jusqu'à 65 %.

N-ÉTHOXALYL-N'-ACÉTYL-HYDRAZINE.



On ajoute, en agitant et en refroidissant avec de la glace, 1,25 molécule d'anhydride acétique, dilué de son volume d'éther anhydre, à une molécule d'éthoxalylhydrazine ; la réaction se produit rapidement avec bouillonnement de l'éther et des cristaux se forment ensuite. On les lave plusieurs fois à l'éther et on les fait recristalliser dans l'alcool méthylique. Aiguilles fines, blanches, PF  $96-97^{\circ}$  ; bien solubles dans l'eau, l'alcool absolu, l'acétone, le chloroforme, le benzène et la pyridine. Rendement 92,5 %.

Dosage de l'azote (DUMAS) : Calc. 16,08 % N.  
Tr. 16,27 % N.

ETHOXALYLSÉMICARBAZIDE.



On mélange, en refroidissant dans la glace, une molécule d'éthoxalylhydrazine, dissoute dans un peu d'eau, avec une molécule d'acide chlorhydrique 4 N. On ajoute ensuite, en agitant, une solution aqueuse concentrée d'une molécule de cyanate de potassium. Le mélange est évaporé à sec dans le vide sans dépasser  $55^{\circ}$  et le résidu est extrait au Soxhlet par l'alcool méthylique ; les cristaux de chlorure de potassium, qui précipitent encore dans l'alcool à froid, sont séparés par filtration et la solution est évaporée à sec. Le résidu est traité à chaud par l'alcool absolu. La solution filtrée laisse déposer de fines aiguilles blanches, PF  $146-147^{\circ}$ . Très solubles dans

l'eau et l'alcool méthylique ; bien solubles dans l'alcool éthylique à chaud. Rendement 62,5 %.

Dosage de l'azote (DUMAS) : Calc. 23,93 % N.  
Tr. 24,15 % N.

ETHOXALYL-ACÉTYL-SÉMICARBAZIDE.



Une molécule du dérivé précédent est mélangée avec 1 1/2 molécule d'anhydride acétique. On chauffe légèrement, en amorçant la réaction avec une goutte d'acide sulfurique concentré. Le sirop visqueux qui se forme est mis à digérer avec de l'éther anhydre, puis celui-ci (contenant l'anhydride acétique en excès) est décanté. Dans la solution étherée se séparent des cristaux qui servent à amorcer le sirop. On recristallise 2 fois dans l'alcool absolu à chaud (en amorçant chaque fois la cristallisation) ; aiguilles, PF 182-184°. Bien solubles dans l'eau à froid, rendement 84 %.

Dosage de l'azote (DUMAS) : Calc. 19,35 % N.  
Tr. 19,1 % N.

N,N'-DIÉTHOXALYLHYDRAZINE.



Oxydation de l'éthoxalylhydrazine par l'acide nitreux, décrite par CURTIUS [60] :



On dissout 2 molécules d'éthoxalylhydrazine dans un peu d'eau et on ajoute 2 molécules d'HCl 4 N. Une solution aqueuse à 20 % d'une molécule de nitrite de sodium est ajoutée goutte à goutte à ce mélange, en agitant fortement et en maintenant ce dernier à peu près à la température ordinaire. Saturer la solution résultante avec du sulfate d'ammonium et extraire à plusieurs reprises par le chloroforme. Sécher le chloroforme sur du sulfate de sodium et ajouter l'éther de pétrole jusqu'à ce que le trouble ne disparaisse plus. Abandonner pendant douze heures à la glacière. Précipité de très fines aiguilles,

PF 127°. Bien solubles à froid dans l'eau et dans l'alcool, peu solubles dans l'éther à chaud. Réaction acide. Rendement 26 %.

N,N'-DIOXALYLHYDRAZINE.



Méthode de CURTIUS [60].

3 molécules de soude en solution aqueuse à 10 % sont versées sur une molécule de diéthoxalylhydrazine. Tout se liquéfie et redevient pâteux ensuite. On triture bien la masse et on essore ; le résidu est traité successivement avec de l'alcool et de l'éther. Puis on le dissout dans le moins possible d'eau chaude et on acidifie à froid avec de l'acide chlorhydrique jusqu'à forte acidité au congo. En l'abandonnant à la glacière, on obtient un précipité d'aiguilles, qui sont lavées avec un peu d'eau glacée et puis à l'éther. A 174-175°, elles donnent lieu à un dégagement gazeux sans fondre. Rendement 93 %. En recristallisant le produit dans l'eau, on obtient des cristaux qui contiennent 3 molécules d'eau et qui fondent à 126°. La solution aqueuse est fortement acide.

SEL DE POTASSE DU MONOÉTHÉR OXALIQUE.



La méthode de CLAISEN [62], pour préparer ce composé (en faisant réagir à chaud l'oxalate d'éthyle avec l'acétate de potasse), ne nous a donné aucun résultat. Nous avons alors essayé la méthode suivante qui s'est montrée satisfaisante :

50 gr. d'oxalate d'éthyle sont ajoutés à une solution froide de 15 gr. de KOH dans 600 cc. d'alcool absolu. Les écailles brillantes, qui précipitent, sont immédiatement essorées et lavées avec de l'alcool absolu, rendement 31 gr. ; 125 gr. se dissolvent dans 100 cc. d'eau à 20°.

SEL DE POTASSE DE LA MONOOXALYLHYDRAZINE.



1,1 molécule d'hydrazine hydratée à 50 % est versée lente-

ment dans une solution d'une molécule du composé précédent, dissout dans le moins possible d'eau. De petites aiguilles commencent à précipiter en quelques secondes. On dilue avec un peu d'alcool, essore et lave les cristaux à l'alcool absolu et à l'éther, rendement 92 %. 18 gr. se dissolvent dans 100 cc. d'eau à 20°. La solution aqueuse est neutre au congo, acide au tournesol.

#### MONOOXALYLHYDRAZINE.



Une solution d'une molécule de sel de potasse, dissoute à froid dans le minimum d'eau nécessaire, est traitée par une molécule d'acide chlorhydrique 4 N. Précipité immédiat sous forme d'aiguilles. Rendement 96 %. Très peu soluble dans l'eau à froid, un peu mieux à chaud ; la solution aqueuse est acide au congo.

#### N-OXALYL-N'-ACÉTYLHYDRAZINE.



Voir les remarques page 34.

Une molécule du sel de potasse de la monooxalylhydrazine est chauffée à feu nu à l'ébullition avec 8 molécules d'anhydride acétique jusqu'à ce que tout soit dissous. Laisser refroidir la solution claire et essorer les cristaux d'acétate de potasse. Ajouter à la solution beaucoup d'éther anhydre, decanter ce dernier du précipité et traiter celui-ci plusieurs fois avec de l'éther. Reprendre le résidu par l'eau et traiter la solution jaune par le noir végétal ; essorer et chasser l'eau dans le vide sur de l'acide sulfurique. Résidu visqueux, incolore qui devient lentement dur ; extrêmement hygroscopique, se décompose en dégageant de l'acide acétique.

#### OXALYLSEMICARBAZIDE (SEL DE K).



On dissout une molécule de cyanate de potassium dans un

peu d'eau et on ajoute lentement une molécule de monooxalylhydrazine solide. Elle se dissout avec échauffement en réagissant avec le cyanate. La solution filtrée est évaporée dans le vide à une température basse. Le résidu est recristallisé dans de l'alcool à 50 %. Aiguilles microscopiques, se décomposant à 230° ; très solubles dans l'eau.

Dosage de l'azote (DUMAS) : Calc. 22,15 % N.  
Tr. 22,01 % N.

---

## COMBINAISONS MÉTALLIQUES

---

### A. — GÉNÉRALITÉS

LEY [63] a défini les complexes comme des composés salins, dans lesquels le métal est lié à un radical à la fois par des valences primaires et secondaires. WERNER [64] surtout a développé l'étude de ces composés, et après lui PFEIFFER, WEINLAND, URBAIN, DELÉPINE et bien d'autres firent des recherches très étendues dans ce domaine. Mais, malgré tous ces travaux, la question de la constitution des complexes n'est pas encore entièrement résolue.

On a longtemps fait une distinction nette entre les sels qui en milieu aqueux se dissocient en ions simples de métal et de métalloïde, et ceux dont les produits de dissociation sont des ions composés (le métal étant encore lié à certains restes). Maintenant, au contraire, on a tendance à croire que le métal ne se présente presque jamais sous forme d'ion libre. Le métal lié à ses anions sous forme de sel, attire un nombre de molécules d'eau suffisant pour compléter sa valence de coordination. Chaque anion qu'il perd par dissociation, est également remplacé par une molécule d'eau. Cet « aquocomplexe » a la même charge électrique que l'on attribuait à l'ion du métal libre. On voit qu'en principe il n'y a aucune différence entre l'ion qu'on avait appelé « simple » et l'ion « complexe » ; dans le premier cas, le métal est entouré d'un nombre défini de molécules d'eau ; dans le deuxième cas, c'est un nombre défini de molécules ou d'atomes quelconques qui enveloppent le métal. Mais ces ions composés aussi, qu'il s'agisse d'« aquo-

ions » ou de ions « complexes » suivent la loi d'action de masse et subissent eux-mêmes une dissociation suivant leur constante de complexité. Cette constante a été proposée par BODLAENDER [65] et BJERRUM [66] par analogie avec la constante de dissociation ; elle exprime le rapport entre la concentration de l'ion complexe et le produit des concentrations de ses composants. La constante de complexité représente aussi une mesure pour l'intensité avec laquelle les composants de l'ion complexe, sont liés l'un à l'autre. Cette intensité est très variable suivant le composé. Elle dépend de la composition du reste non métallique aussi bien que du métal. On peut donc obtenir des complexes de stabilité très variable. Il y a ainsi une échelle de stabilités très étendue dans laquelle on peut également ranger les « sels simples ».

On peut donc considérer qu'il n'existe qu'une différence de degré entre les « véritables complexes » et les « sels simples ». Nous insistons sur ce fait, car il est de grande importance pour les effets physiologiques qu'exercent les composés métalliques.

Mais ce qui importe, en pratique, pour un composé métallique, c'est avant tout sa solubilité et son comportement envers les réactifs habituels. On a alors pris l'habitude d'appeler complexes les composés métalliques qui ne se dissocient que très peu en solution aqueuse et, par conséquent, ne peuvent être soumis à l'électrolyse, et qui sont très peu solubles par eux-mêmes. En outre, le métal ne doit pas précipiter par la soude (parfois il ne précipite même pas par l'hydrogène sulfuré). On dit alors que le métal est dissimulé.

Cependant, certains complexes qui ne sont pas attaqués instantanément par les réactifs normaux, peuvent quand même se décomposer avec le temps sous leur influence. Même l'acide chlorhydrique ou la soude, présents dans des groupements solubilisants, peuvent conduire à une décomposition en milieu aqueux, surtout si la molécule support est elle-même fragile.

Pour comparer les stabilités relatives des différentes combinaisons de métaux lourds que nous avons préparés, nous nous sommes servi de la méthode suivante :

On prépare une solution aqueuse à 0,2 N de chaque produit..

On la répartit dans cinq tubes à essai qu'on ferme soigneusement. Le premier est gardé à la glacière, le second à la température normale et à l'obscurité, le troisième à la température ordinaire et à la lumière, le quatrième dans une étuve à 40° et le cinquième dans une cuvette d'eau bouillante. Les différents tubes sont contrôlés plus ou moins fréquemment, suivant la température à laquelle ils sont gardés, et on note l'altération de la solution avec le temps. On fait de même avec des solutions de chaque produit, additionnées d'une molécule, puis de trois molécules de soude ou d'acide chlorhydrique (NaOH si le complexe est solubilisé par un sel de soude, HCl s'il s'agit d'un chlorhydrate).

La comparaison des échantillons gardés à la lumière et de ceux qui restent à l'obscurité permet de constater une décomposition photolytique. L'observation à différentes températures permet une étude plus exacte, surtout pour les produits qui se décomposent très vite ou très lentement. On peut, en même temps, rechercher si la décomposition suit la loi générale d'après laquelle la vitesse d'une réaction double lorsque la température augmente de 10°. En indiquant le temps qui s'est écoulé depuis la préparation de la solution jusqu'au moment où celle-ci montre les premiers signes de décomposition à une température donnée, on obtient un chiffre de comparaison pour la stabilité des divers complexes. Nous désignerons ce chiffre par TD, en ajoutant un indice pour la température. Le commencement de la décomposition se manifeste, suivant les cas, par un louche dans la solution, par un changement brusque de coloration, par un précipité ou par une suspension. Si la couleur change lentement — et c'est le cas pour certains dithiocarbamates d'argent — ce n'est pas nécessairement un signe de décomposition. Il peut s'agir d'une modification intramoléculaire.

Nos essais ont porté, nous l'avons vu, sur les dithiocarbamates et sur des composés métalliques des acides  $\alpha$ -thiols et de l'hydrazine. Ces deux dernières séries n'ont pas donné de résultats physiologiques particulièrement intéressants, c'est pourquoi nous les avons moins étudiées que les dithiocarbamates ; mais elles nous ont servi de comparaison pour ces derniers.

Nous n'avons pas cherché, dans la plupart des cas, à isoler les combinaisons métalliques à l'état solide, car notre but n'était pas d'étudier d'une manière systématique leurs propriétés physiques et chimiques, ce qui nous aurait entraîné trop loin, l'outillage approprié nous faisant d'ailleurs défaut. Nous nous sommes proposé uniquement dans ce travail d'étudier le rapport entre la stabilité chimique et l'effet physiologique des composés métalliques. L'obtention de ces derniers à l'état solide ne nous aurait apporté rien de nouveau, puisque désirant étudier leur stabilité et leur action physiologique en milieux aqueux, nous aurions été obligé de les dissoudre. Ces opérations successives, effectuées sur des produits relativement fragiles, n'auraient eu d'autre résultat que de les altérer. Les chiffres de stabilité que nous avons obtenus sont suffisants pour montrer si le complexe peut être éventuellement employé comme médicament.

#### 1° Dithiocarbamates.

Les dithiocarbamates, ou sels des acides dithiocarbamiques, ont été mentionnés par beaucoup d'auteurs. (Certains de ces composés ont trouvé un emploi industriel comme accélérateurs de vulcanisation). Nous avons signalé dans le chapitre des matières premières la formation de sels des acides dithiocarbamiques avec une amine ou avec de l'alcali. Ils sont sujets à une double décomposition avec les sels des métaux lourds. Ces réactions ont été étudiées par DELÉPINE [67]. Cet auteur, en travaillant avec l'acide diisobutyldithiocarbamique, a montré que les sels des métaux alcalins et alcalino-terreux sont très solubles dans l'eau. Ceux des métaux lourds ne le sont plus, mais ils se dissolvent dans des solvants organiques. Ils sont souvent fortement colorés et la couleur n'est plus celle des composés minéraux respectifs. (Cette propriété a été employée en chimie analytique pour un dosage colorimétrique du cuivre [68]). DELÉPINE montre que ces dérivés des métaux lourds ont les propriétés caractéristiques de véritables complexes. Ils ne peuvent pas être décomposés par électrolyse et ils sont plus ou moins indifférents envers les réactifs habituels. Le degré de stabilité dépend du métal ; ce dernier est

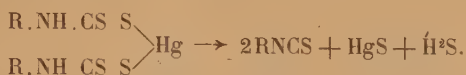
quelquefois tellement bien dissimulé dans le dithiocarbamate, que celui-ci peut être distillé sans subir de décomposition.

Les formules, proposées par différents auteurs pour exprimer la liaison complexe du métal, n'étant pas suffisamment démontrées, nous nous servirons, pour représenter le groupe dithiocarbamique, de la formule suivante :

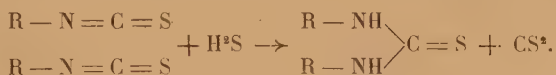


en sous-entendant que les métaux bivalents sont liés à deux restes organiques. R' représente le reste de la molécule.

Il existe une grande différence entre les dithiocarbamates de métaux lourds qui dérivent d'amines primaires et ceux qui dérivent d'amines secondaires. Les premiers se décomposent très vite quand on les chauffe soit à sec, soit en milieux aqueux ou alcoolique. Les produits principaux de la décomposition sont des sénévols, du sulfure de métal et de l'hydrogène sulfuré.



Cette réaction est même employée pour caractériser les amines primaires. D'après A. W. HOFMANN [69], il ne se forme d'abord que des sénévols et du sulfhydrate du métal (RNCS + MeSH) ; ce dernier est peu stable et se décompose par la suite en sulfure de métal et en hydrogène sulfuré ; mais, comme le signale ANSCHÜTZ [70], l'hydrogène sulfuré réagit en partie sur le sénévol, en formant une thiourée :

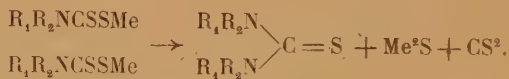


Cette réaction secondaire peut prédominer, si l'hydrogène sulfuré n'est pas enlevé assez vite (comme par exemple dans la décomposition à sec).

Les dithiocarbamates qui dérivent d'amines secondaires sont beaucoup plus stables que les dérivés d'amines primaires (DELÉPINE, *loc. cit.*, WHITBY-MATHESON [71]). L'amine secondaire ne permet plus la formation de sénévol (A. W. HOFMANN, *loc. cit.*, parle cependant de la décomposition des diéthylaminodithiocarbamates  $(C^2H^5)^2NCSSMe$  qui se décomposeraient en

sénévol  $C^2H^2NCS$  et mercaptide  $C^2H^2SMe$ , mais c'est le seul cas mentionné et aucun autre auteur ne décrit de semblables observations).

Si certains dithiocarbamates à amine secondaire montrent une légère décomposition à la longue (ou, plus vite, en faisant bouillir leur solution), c'est peut-être la réaction suivante qui se produit :

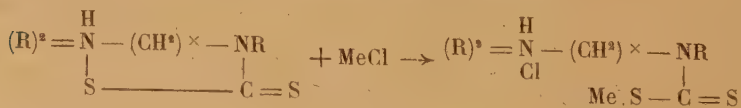


Nous avons, en effet, constaté plusieurs fois la formation de sulfure de carbone et de sulfure de métal.

Quant aux dérivés des diamines, c'est-à-dire aux aminodithiocarbamates, nous montrerons qu'en ce qui concerne leur stabilité, il y a aussi une différence très prononcée entre les dérivés d'amines primaires et ceux d'amines secondaires.

E. FISCHER [72] et KOERNER [73] ont décrit des dérivés dithiocarbamiques du glycocolle, lesquels, tout comme les dithiocarbamates d'amines primaires, donnent des sénévols et du sulfure de métal avec des sels de métaux lourds. FOURNEAU et VILA [74, 75] (dans le but de préparer des dithiocarbamates solubles dans l'eau pour l'emploi thérapeutique), se sont servis d'acides aminés à amine secondaire : l'acide méthylamino( $\beta$ )-propionique et l' $\alpha$ -phénylsarkosine. Leurs dithiocarbamates sont solubles dans l'eau sous forme de sels de soude, mais ils se décomposent lentement à froid, vite à chaud, en déposant du sulfure du métal. FOURNEAU et BARRELET [76] décrivent le dithiocarbamate de soude de pipérazino-diméthyl-éthylcarbinol en mentionnant des dérivés de métaux lourds, solubles dans des acides, mais sans donner leurs propriétés.

Nous avons décrit dans un chapitre précédent la préparation d'acides aminodithiocarbamiques, se présentant sous forme de sels internes. En traitant ces acides par les chlorures des métaux lourds, il y a ouverture de l'anneau :



Les amino-dithiocarbamates ainsi obtenus sont très solubles

dans l'eau, car c'est leur chlorhydrate qui se forme directement ; ils sont même, pour la plupart, extrêmement hygroscopiques.

Le fait qu'une molécule de chlorure d'argent se dissout intégralement dans une solution d'une molécule d'acide aminodithiocarbamique, et que le moindre excès de sel d'argent reste indissous, montre avec évidence que les deux composants se combinent en proportions moléculaires. Ce fait démontre, d'une manière irréfutable, la constitution des aminodithiocarbamates. Il fournit également une nouvelle preuve de l'état cyclisé des acides aminodithiocarbamiques.

Par contre, il n'est pas possible d'ouvrir l'anneau par les chlorures des métaux alcalins ou alcalino-terreux. En mélangeant des solutions d'NaCl ou d'MgCl<sup>2</sup> avec une solution d'acide aminodithiocarbamique, il n'y a aucune réaction et, après avoir chassé l'eau, on obtient un mélange des cristaux des matières premières. Nous avons alors essayé d'ouvrir l'anneau par la soude (voir page 41) et de neutraliser ensuite par l'acide chlorhydrique, le groupe aminé libre du aminodithiocarbamate de soude. Mais l'HCl attaque uniquement le sel de soude et l'acide aminodithiocarbamique libéré se ferme de nouveau sur lui-même en précipitant ; les sels des autres métaux alcalins et des métaux alcalino-terreux réagissent de la même façon. Il est alors impossible d'obtenir des composés de constitution suivante :



Cela s'explique par le fait qu'il s'agit des métaux dont les sulfures sont décomposés par les acides minéraux. Or, les dithiocarbamates peuvent être considérés comme une demi-molécule de sulfure -S-Me et seuls les métaux dont les sulfures ne sont pas attaqués par l'acide chlorhydrique peuvent exister dans des chlorhydrates d'aminodithiocarbamates.

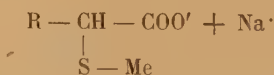
En traitant les chlorhydrates par la soude, on obtient les aminodithiocarbamates libres qui se laissent reprendre par des solvants organiques, comme l'a déjà observé DELÉPINE. Le groupe amino augmente encore la solubilité dans les solvants

organiques, de sorte que quelques-uns de ces composés sont mêmes solubles dans l'huile d'olive. Mais il semble que la présence du groupe aminé non neutralisé tend à diminuer la stabilité du complexe. Une neutralisation par un acide gras élevé permettrait peut-être de rétablir la stabilité tout en gardant la solubilité dans les solvants organiques.

## 2° Dérivés métalliques des acides $\alpha$ -thiols.

Les acides  $\alpha$ -thiols permettent par leurs deux fonctions acides ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SH}$ ) la formation de sels doubles, et il y a un grand nombre de publications sur ces sels pour l'acide thioglycolique et l'acide thiolactique ; les sels des acides thiols supérieurs sont très peu étudiés. Les dérivés métalliques de l'acide thioglycolique surtout ont été amplement décrits (par exemple ROSENHEIM-DAVIDSON [77] et KLASON [78]) et leur intérêt thérapeutique a récemment mené à la publication d'un grand nombre de brevets concernant leur fabrication et leurs propriétés (sels doubles d'Ag et Na [79], d'Sb et Na [80], de Pb et Na [81], de Bi et Ca [82], et bien d'autres).

Les sels doubles de métal lourd et d'alcali peuvent être préparés en traitant le mercaptoacide avec une quantité équivalente d'hydroxyde du métal-lourd, puis en neutralisant avec de l'alcali. Nous avons préféré ajouter d'abord une molécule d'alcali en traitant ensuite la solution aqueuse par le métal lourd. La dissociation du sel d'alcali permet de dissoudre la molécule dans l'eau, du moins, si le radical organique n'est pas trop important ; le métal lourd est alors dissimulé dans l'anion :



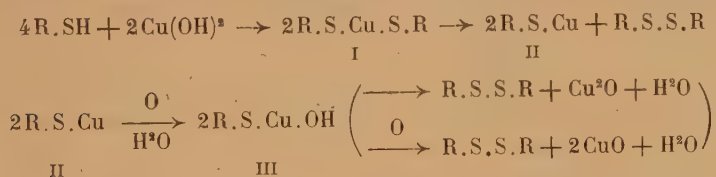
Ces sels doubles peuvent être précipités de leurs solutions aqueuses avec de l'alcool.

Nous avons préparé les sels doubles de soude et Ag, Hg, Cu, Pb, de l'acide  $\alpha$ -mercaptobutyrique. Ils sont tous très solubles dans l'eau. Le sel d'Na et Hg de l'acide mercaptopélargonique est encore assez soluble dans l'eau, son sel d'Na et Ag y est peu soluble et les sels d'Na et Cu et d'Na et Pb, sont prati-

quement insolubles. On voit que la solubilité est influencée non seulement par le radical organique, mais aussi par le métal dissimulé. Ayant pour but la préparation de complexes solubles dans l'eau, nous avons renoncé à préparer les sels doubles des acides mercaptoundécylique et mercaptostéarique.

L'oxydabilité des mercaptoacides en disulfures a été mentionnée dans un chapitre précédent. La vitesse de cette oxydation est fortement augmentée en présence de  $\text{Cu}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$ ,  $\text{Mn}^{+++}$  (THUNBERG [83]). Des quantités minimales de métal suffisent pour accélérer l'oxydation et, d'après HARRISON [84], il est probable que le métal n'agit pas comme activateur d'oxygène (catalyse hétérogène), mais qu'il transporte l'oxygène en étant alternativement oxydé et réduit (catalyse homogène). ELLIOT [85] a trouvé que le  $\text{PH}$  influence fortement cette réaction et qu'elle ne suit pas les lois connues de la catalyse. Cette influence du  $\text{PH}$  a aussi été affirmée par WIELAND et FRANKE [86], par KHARASCH et ses collaborateurs [87] et par d'autres.

Le mécanisme de cette oxydation est assez compliqué. En travaillant avec le cuivre bivalent, il y a probablement d'abord formation d'un composé cuivrique I. Celui-ci se transforme en composé cuivreux II en formant en même temps du disulfure.



Le composé cuivreux II est ensuite oxydé en composé cuivrique III, qui éventuellement se décompose en disulfure et en un oxyde de cuivre. Ce dernier peut de nouveau entrer en réaction avec du mercaptoacide. Nous ne prétendons pas que ce schéma soit absolument exact à toutes ses étapes ; nous avons seulement voulu donner l'idée d'une voie possible pour le cycle d'oxydation et de réduction du cuivre. Il ne faut pas oublier que la formation de disulfure est une réaction réversible (PREISLER [88, 89]) et qu'il peut se produire des équilibres entre des composés de différents niveaux d'oxydation. La formation et la décomposition de dérivés du type III a été étudiée par SCHUBERT [90]. Les publications fréquentes sur

l'oxydation catalytique des acides thiols prouvent que la question est encore loin d'être résolue. Elle a surtout un intérêt biologique en rapport avec la respiration cellulaire.

Pour préparer les dérivés du cuivre, nous avons ajouté à une molécule du mercaptoacide une molécule de soude 1 N, en versant ensuite dans ces solutions une suspension aqueuse d'une demi-molécule d'hydroxyde bleu de cuivre (1). L'air est chassé de la fiole par un courant d'azote. On peut alors observer les réactions suivantes :

*Acide mercaptobutyrique* : l'hydroxyde se dissout en quelques secondes. Solution brun noir opaque. Elle commence à s'éclaircir après une demi-minute et devient jaune clair et transparente. Si on l'expose à l'air sur une très grande surface (papier filtre), elle se colore d'abord en brun foncé, puis en violet très foncé. Le même changement de couleur se produit en diluant fortement la solution jaune (oxygène dissout dans l'eau) ; par exemple une solution 0,004 N, d'abord légèrement jaune, devient violette et opaque sur une épaisseur de 3 centimètres. Si on garde la solution jaune sous une couche d'azote ou dans le vide, elle se colore lentement en brun foncé, mais elle ne devient jamais violette.

Le composé brun foncé qui se forme d'abord correspond probablement au complexe de cuivre bivalent I (comparer les dithiocarbamates bruns du cuivre bivalent). Le produit jaune qui se fait spontanément représenterait le composé cuivreux II (DELÉPINE [67] mentionne des dithiocarbamates jaunes du cuivre monovalent). Celui-ci est oxydé en complexe cuivrique brun III. Cette oxydation se fait très vite par l'oxygène de l'air ou (dans le vide) par une réaction superposée (réduction du disulfure?). L'oxydation peut être poussée plus loin, mais seulement par l'oxygène de l'air, il en résulte le produit violet foncé (Nous ne pouvons cependant pas dire si celui-ci représente un nouveau complexe de cuivre ou peut-être de l'oxyde de cuivre colloïdal).

L'oxydation de II en III se fait en plusieurs étapes. Le com-

(1) Il a été précipité du  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  pur, par une quantité équivalente de soude et lavé par décantations répétées ; si on chauffe le précipité pour faciliter la décantation, on obtient le  $\text{CuO}$  noir qui réagit moins bien avec l'acide thiol que le  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  bleu.

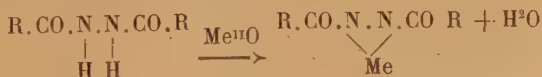
posé jaune II brunit quand on l'agite avec de l'air, mais en faisant le vide il s'éclaircit de nouveau et l'oxygène s'échappe en bulles. Cette réaction peut être répétée plusieurs fois, mais la solution brunit chaque fois de plus en plus. Si on attend trop longtemps après le traitement à l'air, il n'est plus possible d'enlever l'oxygène dans le vide — la solution reste brune. Au lieu de faire la régénération par le vide, elle peut être effectuée en chauffant la solution.

Il y a alors d'abord fixation coordinative de l'oxygène, laquelle est lentement suivie d'une fixation chimique. Le composé cuivreux (II) représente une sorte de ferment de respiration (Rappelons que l'oxyhémoglobine perd aussi son oxygène dans le vide, que le cuivre joue un rôle important pour la respiration des insectes [91] et que chez les mollusques au lieu de l'hémoglobine il se trouve un composé du cuivre, l'hémocyanine).

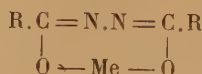
L'acide mercaptopélagonique réagit avec l'hydroxyde de cuivre de la même façon que l'acide mercaptobutyrique ; il n'y a qu'une seule différence : les divers composés précipitent. On obtient d'abord une suspension brune très foncée et peu soluble (I) qui forme lentement un précipité jaune (II), à peine soluble. Cette solution brunit à l'air et laisse tomber un précipité brun (III) de sorte que la solution devient presque incolore. Le précipité jaune qui se trouve sous la couche brune ne change pas de couleur, ce qui montre que le composé cuivreux II est assez stable s'il n'est pas exposé à des corps oxydants. Mais dès que l'on agite sa suspension avec de l'air (en chauffant un peu), il se transforme en composé cuivrique III.

### 3° Dérivés métalliques des hydrazines diacylées.

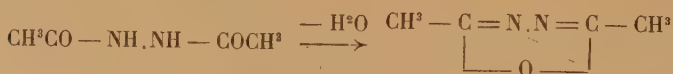
L'hydrogène lié à l'azote de l'hydrazine acquiert un caractère acide si l'azote est fixé à un groupe carbonyle. Cet hydrogène acide peut être remplacé par un métal et, dans le cas des hydrazines N,N'-diacylées, il y a ainsi deux fonctions acides qui peuvent réagir avec le métal.



Ces composés métalliques ont été étudiés par plusieurs auteurs [92, 93, 94, 95] parmi lesquels il faut surtout nommer STOLLÉ. Ce dernier a aussi proposé une formule énolique de ces corps [56] :



Nous en voyons une preuve dans l'expérience suivante du même auteur [53] : il avait observé qu'en chauffant la diacétylhydrazine avec des produits déshydratants ( $\text{P}^2\text{O}^5$ ) il se formait du diméthylfurodiazole,

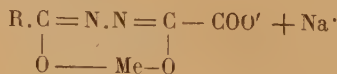


réaction qui ne se laisse expliquer que par l'énolisation de la diacétylhydrazine.

Avec les métaux monovalents, l'hydrazine diacylée peut former des dérivés mono- ou disubstitués. Mais selon STOLLÉ, on n'obtient souvent que le monodérivé.

Dans le cas des métaux lourds, il y a fixation complexe (le métal n'est plus précipité par la soude) ; ces composés sont insolubles dans l'eau. Mais ce sont des complexes moins forts que les dithiocarbamates ou les complexes des acides  $\alpha$ -thiols. Ils ont les mêmes couleurs, seulement un peu plus intenses, que celles des sels minéraux correspondants (par exemple : cuivre : vert foncé).

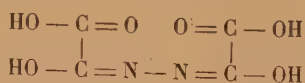
Pour pouvoir dissoudre le complexe, nous avons introduit dans la molécule un ou deux groupes acides libres, par exemple en acylant l'hydrazine avec des diacides. Le métal lourd est alors dissimulé dans l'anion.



Pour la préparation de tels composés, on neutralise d'abord les carboxyles par la quantité calculée de soude et on ajoute ensuite un équivalent d'oxyde ou d'hydroxyde du métal lourd fraîchement préparé.

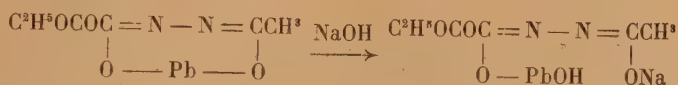
Mais le sel double que l'on obtient n'est pas toujours soluble

dans l'eau, malgré les groupes neutralisés par l'alcali. Un exemple nous en est offert par le 1475 F. (voir p. 59) qui dérive de la dioxalylhydrazine. En écrivant cette dernière sous la forme énolique suivante :



on se rend compte qu'il est difficile de prévoir comment le métal lourd se fixe. Une preuve de cette formule énolique est apportée par la grande acidité de la dioxalylhydrazine : il faut 4 molécules de soude pour la neutraliser au congo.

D'autre part, il est possible de dissoudre dans une solution de soude ou de chlorure de sodium des combinaisons qui sont dépourvues de groupes solubilisants (voir les dérivés de plomb et de mercure de la N-éthoxalyl-N'-acétylhydrazine page 60). La dissolution dans une molécule de soude pourrait être formulée comme suit :



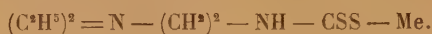
Pour le chlorure de sodium, le fait qu'il faut en ajouter 5 molécules environ pour dissoudre le composé de mercure, montre qu'il ne s'agit pas d'une réaction simple.

## B. — PROPRIÉTÉS ET STABILITÉ DES COMBINAISONS MÉTALLIQUES

Nous avons déjà donné, à la page 40, les raisons pour lesquelles nous n'avons pas approfondi l'étude des propriétés de nos combinaisons. La méthode appliquée pour l'étude de la stabilité a été décrite à la page 39. Rappelons que TD signifie le temps écoulé entre la préparation du composé et les premiers signes de la décomposition. Les solutions ont été employées à la concentration 0,2 N, sauf indication contraire.

### 1° Dithiocarbamates.

Pour préparer ces composés, on mélange à sec des quantités en proportions moléculaires de chlorure de métal et d'acide aminodithiocarbamique (rigoureusement pesés et finement pulvérisés). On ajoute un peu d'eau, en agitant fortement ; on observe un léger échauffement et on obtient une solution claire. Bien que nous n'ayons pas isolé ces composés à l'état solide, leur constitution ne fait aucun doute (voir les remarques page 43).



*Chlorhydrates :*

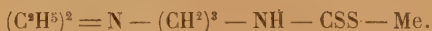
|                                   |                   |         |
|-----------------------------------|-------------------|---------|
| Sel d'Ag <sup>+</sup> (1280 F).   | TD <sub>20°</sub> | 10 min. |
| Sel d'Hg <sup>++</sup> (1392 F).  | TD <sub>20°</sub> | 20 min. |
| Sel de Pb <sup>++</sup> (1393 F). | TD <sub>20°</sub> | 5 min.  |

Ces composés se décomposent avec formation de sulfure de métal.

|                     |                   |           |
|---------------------|-------------------|-----------|
| Sel de Cu (1394 F). | TD <sub>20°</sub> | 20 jours. |
|---------------------|-------------------|-----------|

Avec le chlorure cuivrique, on obtient une solution jaune contenant sans doute le dithiocarbamate du cuivre monovalent ; les dithiocarbamates du cuivre bivalent sont toujours brun très foncé. (DELÉPINE [67] a déjà signalé la réduction du cuivre bivalent en présence d'acides dithiocarbamiques dérivant d'amines primaires avec formation de dithiocarbamates jaunes).

Ce produit se décompose en déposant du Cu<sub>2</sub>S.



|                       |               |         |
|-----------------------|---------------|---------|
| Sel d'Ag <sup>+</sup> | Chlorhydrate. | 1279 F. |
|-----------------------|---------------|---------|

Solution jaune qui noircit et laisse lentement déposer de l'Ag<sup>2</sup>S.

TD<sub>20°</sub> 8 minutes.



|                       |               |         |
|-----------------------|---------------|---------|
| Sel d'Ag <sup>+</sup> | Chlorhydrate. | 1276 F. |
|-----------------------|---------------|---------|

Solution jaune, qui se décompose en devenant orangée,

brune, avec précipité d'Ag<sup>2</sup>S. Précipité instantané avec l'H<sup>2</sup>S. En présence d'acide chlorhydrique : d'abord précipité d'AgCl, puis précipité d'Ag<sup>2</sup>S.

| SOLUTION AQUEUSE                      | + 1 HCl   | + 3 HCl      |
|---------------------------------------|-----------|--------------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . . 120 jours. | > 6 mois. | > 6 mois.    |
| TD <sub>20°</sub> . . . . . 45 jours. | 90 jours. | 14 jours.    |
| TD <sub>40°</sub> . . . . . 4 jours.  | 9 jours.  | 2 1/2 jours. |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . 9 min.   | 11 min.   | 2 min.       |

**Sel d'Hg<sup>+</sup> . . . . . Chlorhydrate. . . . . 1282 F.**

Solution jaune pâle, décomposition avec formation d'HgS ; réaction instantanée avec l'H<sup>2</sup>S. En présence d'une molécule d'HCl, précipité d'HgS mélangé de flocons blancs ; en présence de trois molécules d'HCl, il ne se précipite que des flocons blancs.

| SOLUTION AQUEUSE                      | + 1 HCl        | + 3 HCl        |
|---------------------------------------|----------------|----------------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . . 33 jours.  | 90 jours.      | 30 jours.      |
| TD <sub>20°</sub> . . . . . 5 jours.  | 11 jours.      | 5 jours.       |
| TD <sub>40°</sub> . . . . . 8 heures. | 12 heures.     | 10 heures.     |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . 1 min.   | 1 min. 20 sec. | 1 min. 25 sec. |

**Sel de Cu<sup>++</sup> . . . . . Chlorhydrate. . . . . 1285 F.**

Solution brun foncé qui mouille mal le verre ; décomposition avec précipité de CuS ; en présence d'une molécule d'HCl formation de CuS + CuCl<sup>2</sup> ; avec trois molécules d'HCl, formation de beaucoup de CuCl<sup>2</sup> et peu de CuS. Précipité instantané avec l'H<sup>2</sup>S.

| SOLUTION AQUEUSE                      | + 1 HCl   | + 3 HCl   |
|---------------------------------------|-----------|-----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . . > 6 mois.  | > 6 mois. | > 6 mois. |
| TD <sub>20°</sub> . . . . . > 6 mois. | > 6 mois. | > 6 mois. |
| TD <sub>40°</sub> . . . . . 1 mois.   | 14 jours. | 3 jours.  |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . 90 min.  | 1 heure.  | 17 min.   |

**Sel de Pb<sup>++</sup> . . . . . Chlorhydrate. . . . . 1367 F.**

Solution très faiblement jaune qui laisse déposer du PbS en se décomposant ; en présence d'une molécule d'HCl, formation de beaucoup de PbCl<sup>2</sup> et peu de PbS, avec trois molécules d'HCl, uniquement formation de PbCl<sup>2</sup>. Précipité instantané avec l'H<sup>2</sup>S.

|                            | SOLUTION AQUEUSE | + 1 HCl      | + 3 HCl   |
|----------------------------|------------------|--------------|-----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . .   | 35 jours.        | »            | 2 jours.  |
| TD <sub>20°</sub> . . . .  | 20 jours.        | 3 heures.    | 2 heures. |
| TD <sub>40°</sub> . . . .  | 5 jours.         | 4 h. 15 min. | 40 min.   |
| TD <sub>100°</sub> . . . . | 3 min.           | 40 sec.      | 15 sec.   |



**Sel d'Ag.** Chlorhydrate. **1275 F.**

Solution fortement jaune. Avec l'H<sup>2</sup>S précipité d'Ag<sup>2</sup>S après 3 secondes. La couleur de la solution devient orangée à la longue, mais aucune décomposition n'a pu être observée. En présence d'une molécule d'HCl il se forme de l'AgCl ; avec trois molécules d'HCl on obtient de l'AgCl et, en chauffant, un peu d'Ag<sup>2</sup>S.

|                            | SOLUTION AQUEUSE | + 1 HCl   | + 3 HCl   |
|----------------------------|------------------|-----------|-----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . .   | > 18 mois.       | > 8 mois. | > 8 mois. |
| TD <sub>20°</sub> . . . .  | > 18 mois.       | 6 mois.   | 20 jours. |
| TD <sub>40°</sub> . . . .  | > 18 mois.       | 9 jours.  | 3 jours.  |
| TD <sub>100°</sub> . . . . | > 8 heures.      | 10 min.   | 4 min.    |

Aucun effet photolytique.

On obtient le composé à groupe aminé libre en traitant le chlorhydrate par une molécule de soude et extrayant à l'éther. Produit jaune, visqueux, qui, étalé en couche mince, a tendance à cristalliser. Soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'huile d'olive, peu soluble dans l'éther de pétrole. Se décompose en brunissant.

TD<sub>40°</sub> en solution alcoolique absolue . . . . . 1 mois.

**Sel d'Hg.** Chlorhydrate. **1283 F.**

Solution jaune pâle. En ajoutant à la solution aqueuse 0,2 N, 4 volumes d'alcool + 5 volumes d'éther, on obtient à la glacière une cristallisation d'aiguilles microscopiques jaunes. Recristalliser de l'acétone + quelques gouttes d'eau ; PF 104° en tube fermé. Le produit est très soluble dans l'eau (sans être hygroscopique) et assez soluble dans l'alcool absolu à chaud. Précipité avec l'H<sup>2</sup>S après 6 secondes. Se décompose avec formation d'HgS ; en présence d'HCl, il se forme uniquement de l'HgCl<sup>2</sup>.

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 HCl   | + 3 HCl    |
|------------------------------|------------------|-----------|------------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 1 an.          | 4 mois.   | 55 jours.  |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | 4 mois.          | 14 jours. | 40 jours.  |
| TD <sub>50°</sub> . . . . .  | 8 jours.         | 2 jours.  | 45 heures. |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | 2 min.           | 3 min.    | 2 min.     |
| Aucun effet photolytique.    |                  |           |            |

Le produit à fonction aminée libre est d'abord une huile jaune qui, étalée en couche mince, tend à cristalliser. Soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, le chloroforme et l'éther de pétrole. Décomposition avec formation d'HgS.

TD<sub>40°</sub> en solution alcoolique absolue . . . . . 3 jours.

**Sel de Cu . . . . . Chlorhydrate. . . . . 1286 F.**

Solution brun-noir. Une portion cristallise à partir d'une solution 0,2 N à la glace ; le rendement de la cristallisation augmente quand on ajoute 4 volumes d'alcool + 5 volumes d'éther.

Recristalliser dans l'acétone + quelques gouttes d'eau. Aiguilles microcristallines, brillantes, d'une couleur brune très foncée. PF 184° en tube fermé. Le produit n'est pas hygroscopique et moins soluble que les autres dithiocarbamates de la même dibase. La solution aqueuse mouille très mal le verre. Avec l'H<sub>2</sub>S il y a d'abord changement de couleur en jaune (réduction avec formation de complexe cuivreux) et ensuite précipité de sulfure. Avec la solution pure, nous avons seulement remarqué qu'après quelque temps le verre est beaucoup mieux mouillé et qu'il y a très peu de particules dans la solution. Dans un cas nous avons observé, après 14 mois. (20°) une transformation spontanée de la solution brun foncé en solution vert clair sans formation de précipité. Avec l'HCl la solution mouille bien le verre et il se forme du CuS et du CuCl<sup>2</sup>

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 HCl   | + 3 HCl   |
|------------------------------|------------------|-----------|-----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 1 an.          | 18 jours. | 40 jours. |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | > 1 an.          | 12 jours. | 9 jours.  |
| TD <sub>40°</sub> . . . . .  | > 9 mois.        | 7 jours.  | 5 jours.  |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | > 2 heures.      | 35 min.   | 10 min.   |
| Pas d'effet photolytique.    |                  |           |           |

Le produit à fonction aminée libre se présente sous la forme

d'une huile brun foncé qui se solidifie à la longue. Soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène, le chloroforme, l'éther de pétrole et l'huile d'olive. En chauffant la solution dans l'huile d'olive sur la flamme, on obtient un virage en vert.

**Sel de Pb** . Chlorhydrate. **1290 F.**

Solution très faiblement jaune. Précipité avec l'H<sup>2</sup>S après 6 secondes. Décomposition avec formation de PbS ; en présence d'une molécule d'HCl, il se forme du PbCl<sup>2</sup> et peu de PbS, avec 3 molécules d'HCl on n'obtient que du PbCl<sup>2</sup>.

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 HCl    | + 3 HCl    |
|------------------------------|------------------|------------|------------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 4 an.          | 15 jours.  | 10 jours.  |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | > 1 an.          | 24 heures. | 15 heures. |
| TD <sub>40°</sub> . . . . .  | 6 mois.          | 1 heure.   | 50 min.    |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | 12 min.          | 4 min.     | 90 sec.    |
| Pas d'effet photolytique.    |                  |            |            |

Le produit à fonction aminée libre se présente sous forme d'une huile jaune, soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène et le chloroforme et peu soluble dans l'éther de pétrole.

TD<sub>40°</sub> en solution alcoolique absolue . . . . . 3 jours.



**Sel d'Ag** . Chlorhydrate. **1281 F.**

Solution jaune orangé. Elle n'a montré aucun signe de décomposition. Avec l'H<sup>2</sup>S précipité d'Ag<sup>2</sup>S après 2 secondes.

TD<sub>20°</sub> . . . . . > 13 mois

**Sel d'Hg** . Chlorhydrate.

En mélangeant l'acide aminodithiocarbamique avec le chlorure de mercure en présence d'eau, on obtient une pâte presque blanche qui même à chaud se dissout très peu dans l'eau.

**Sel de Cu** . Chlorhydrate. **1289 F.**

Solution aqueuse fortement orangé. Réagit instantanément avec l'H<sup>2</sup>S. Décomposition avec précipité brun-noir.

TD<sub>20°</sub> . . . . . 8 mois.



Sel d'Ag<sup>+</sup> Chlorhydrate. 1277 F.

Solution aqueuse fortement jaune. Avec l'H<sup>2</sup>S il se fait un précipité après 2 secondes.

TD<sub>20°</sub> . . . . . > 13 mois.

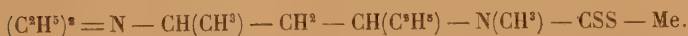
Sel d'Hg<sup>++</sup> Chlorhydrate.

On obtient une pâte grisâtre qui se dissout assez mal dans l'eau (même si on chauffe à 50°). La solution est d'abord jaune ; elle se colore en gris-vert après 12 heures.

Sel de Cu<sup>++</sup> Chlorhydrate. 1288 F.

Solution aqueuse brun très foncé. Le produit est moins soluble dans l'eau que le composé cuivrique correspondant à chaîne droite. Le produit se décompose en formant une solution claire et légèrement verdâtre (CuCl<sup>2</sup>), aucun précipité.

TD<sub>20°</sub> . . . . . 5 mois.



Sel d'Ag<sup>+</sup> Chlorhydrate. 1278 F.

Solution aqueuse jaune qui n'a montré aucun signe de décomposition. Avec l'H<sup>2</sup>S on obtient après 3 secondes un précipité.

TD<sub>20°</sub> . . . . . > 19 mois.

Sel d'Hg<sup>++</sup> Chlorhydrate. 1284 F.

Solution aqueuse faiblement jaune ; le produit se dissout bien dans l'eau. Avec l'H<sup>2</sup>S précipité après 2 secondes.

TD<sub>20°</sub> . . . . . > 14 mois.

Sel de Cu<sup>++</sup> Chlorhydrate. 1287 F.

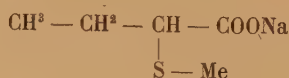
Solution aqueuse brun très foncé ; le produit est très solu-

ble. Décomposition avec formation d'une solution claire, légèrement verdâtre ( $\text{CuCl}^2$ ), aucun précipité.

TD<sub>20°</sub> . . . . . 11 mois.

## 2° Dérivés métalliques des acides $\alpha$ -thiols.

Préparation voir page 44.



Sel d'Ag.

1431 F.

Ce composé est précipité de sa solution aqueuse par de l'alcool ; précipité amorphe jaunâtre, non hygroscopique, mais très soluble dans l'eau. Avec l' $\text{H}^2\text{S}$ , précipité instantané d' $\text{Ag}^2\text{S}$ . La solution, abandonnée à la température ordinaire ou chauffée longtemps, devient un peu plus jaune sans montrer des signes de décomposition. En chauffant la solution avec une molécule de soude, on obtient vite des flocons jaunes qui lentement deviennent brun ( $\text{Ag}^2\text{O}$ ).

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 NaOH |
|------------------------------|------------------|----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 5 mois.        | —        |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | > 5 mois.        | —        |
| TD <sub>40°</sub> . . . . .  | > 5 mois.        | —        |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | > 8 heures.      | 15 min.  |
| Aucun effet photolytique.    |                  |          |

En traitant la solution aqueuse avec un peu moins d'une molécule d' $\text{HCl}$ , on obtient un précipité de sel d'Ag à carboxyle libre. Insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, l'acétone, se redissout dans la soude.

Sel d'Hg.

1432 F.

Solution incolore, opalescente, d'où l'alcool précipite un produit solide ; amorphe, blanc, très soluble dans l'eau sans être hygroscopique. Avec l' $\text{H}^2\text{S}$  précipité instantané. Se décompose en déposant un précipité brun-noir ou gris noir, de même en présence d'alcali.

|                                          | SOLUTION AQUEUSE | + 1 NaOH       |
|------------------------------------------|------------------|----------------|
| TD <sub>5</sub> <sup>o</sup> . . . . .   | 26 jours.        | —              |
| TD <sub>20</sub> <sup>o</sup> . . . . .  | 6 jours.         | —              |
| TD <sub>40</sub> <sup>o</sup> . . . . .  | 3 jours.         | —              |
| TD <sub>100</sub> <sup>o</sup> . . . . . | 12 min.          | 1 min. 50 sec. |

La décomposition se fait moins vite à l'obscurité.

**Sels de Cu. 1433 F.**

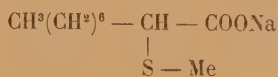
La préparation et les propriétés de ces sels ont été décrits à la page 46 (réduction et oxydation du cuivre).

**Sel de Pb. 1434 F.**

Solution aqueuse jaunâtre. Le produit solide est obtenu par évaporation de l'eau sur l'acide sulfurique dans le vide. Poudre amorphe, jaune, hygroscopique. Avec l'H<sup>2</sup>S précipité instantané de PbS. Se décompose en laissant tomber un précipité brun-noir, de même en présence d'NaOH.

|                                          | SOLUTION AQUEUSE | + 1 NaOH |
|------------------------------------------|------------------|----------|
| TD <sub>5</sub> <sup>o</sup> . . . . .   | 5 jours.         | —        |
| TD <sub>20</sub> <sup>o</sup> . . . . .  | 4 jour.          | —        |
| TD <sub>40</sub> <sup>o</sup> . . . . .  | 4 heures.        | —        |
| TD <sub>100</sub> <sup>o</sup> . . . . . | 2 min.           | 90 sec.  |

Décomposition un peu plus rapide à l'obscurité qu'à la lumière. Le sel de Pb à carboxyle libre est précipité avec l'acide chlorhydrique. Poudre amorphe, jaune ; insoluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone ; se dissout bien dans l'alcali.



**Sel d'Ag. 1454 F.**

Si on agite en milieu aqueux le monosel de soude de l'acide  $\alpha$ -mercaptopélargonique avec une molécule d'AgOH, on obtient un produit légèrement jaune sous forme de flocons. Il se dissout s'il est chauffé avec une quantité d'eau assez grande pour former une solution 0,01 N. La solution est jaunâtre et opalescente. Mais le composé précipite de nouveau après quelques jours. Précipité instantané avec l'H<sup>2</sup>S.

TD<sub>100°</sub> solution aqueuse 0,01 N. . . . . > 5 heures.

Devient un peu plus foncé à la lumière.

**Sel d'Hg.**

**1455 F.**

Solution aqueuse incolore. Le produit solide blanc est précipité par l'alcool. Poudre amorphe, non hygroscopique, se dissout bien dans l'eau. Avec l'H<sub>2</sub>S précipité instantané. La solution jaunit un peu à la longue (ou par chauffage) sans qu'il y ait de précipité. Avec la soude il se forme un précipité noir.

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 NaOH |
|------------------------------|------------------|----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 4 mois.        | —        |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | 2 mois.          | —        |
| TD <sub>40°</sub> . . . . .  | 25 jours.        | —        |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | 4 heures.        | 8 min.   |

Le produit se colore moins vite en jaune à l'obscurité.

**Sels de Cu.**

**1456 F.**

Préparation et propriétés voir page 47 (réduction et oxydation alternative du Cu).

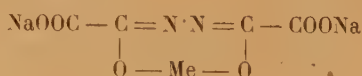
**Sel de Pb.**

**1457 F.**

En faisant réagir le Pb(OH)<sup>2</sup> avec une molécule de monosel de soude de l'acide α-mercaptopélargonique, on obtient un produit amorphe, faiblement jaunâtre, qui est très peu soluble dans l'eau. La solution est faiblement alcaline au tournesol. Si on enlève la soude du groupe carboxyle par l'acide chlorhydrique, on obtient un produit blanc, collant, qui, même dans le dessiccateur, reste pâteux avec une odeur de mercaptan. Insoluble dans l'alcool et l'acétone.

**3° Dérivés métalliques des hydrazines diacylées.**

Préparation voir page 48.



**Sel d'Hg.**

**1473 F.**

Une molécule d'HgO est dissoute en milieu aqueux par le

disel de soude de la dioxalylhydrazine. Solution claire, incolore ; le produit solide est obtenu par évaporation de l'eau sur l'acide sulfurique dans le vide. Produit vitreux, incolore, bien soluble dans l'eau sans être hygroscopique. Réaction instantanée avec l'H<sup>2</sup>S. Le produit se décompose avec formation d'oxyde jaune de mercure qui, en présence de soude, est transformé en précipité gris de mercure :

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 NaOH   | + 3 NaOH |
|------------------------------|------------------|------------|----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 4 mois.        | 3 mois 1/2 | —        |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | > 4 mois.        | 20 jours.  | —        |
| TD <sub>40°</sub> . . . . .  | > 4 mois.        | 2 jours.   | —        |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | 5 heures.        | 12 min.    | 90 sec.  |

**Sel de Cu**

**1474 F.**

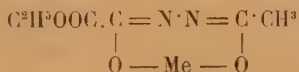
Une molécule du Cu(OH)<sup>2</sup> par molécule de composé d'hydrazine. Solution vert très foncé. Réaction instantanée avec l'H<sup>2</sup>S. La solution dépose rapidement quelques flocons verdâtres sans s'altérer à la longue. La couleur verte devient plus brillante en présence d'alcali ; si on chauffe avec l'alcali, il se dépose du cuivre métallique.

|                              | SOLUTION AQUEUSE | + 1 NaOH  | + 3 NaOH |
|------------------------------|------------------|-----------|----------|
| TD <sub>5°</sub> . . . . .   | > 4 mois.        | > 4 mois. | —        |
| TD <sub>20°</sub> . . . . .  | > 4 mois.        | > 4 mois. | —        |
| TD <sub>40°</sub> . . . . .  | > 4 mois.        | > 4 mois. | —        |
| TD <sub>100°</sub> . . . . . | > 6 heures.      | 4 heure.  | 15 min.  |

**Sel de Pb**

**1475 F**

Une molécule de Pb(OH)<sup>2</sup> par molécule de composé d'hydrazine. Précipité faiblement jaunâtre, insoluble dans l'eau chaude et dans les solvants organiques. Le composé se dissout dans la soude.



**Sel d'Hg**

**1476 F.**

Si on agite une molécule d'HgO avec une molécule

d'éthoxalyl-acétyl-hydrazine, dissoute dans l'eau, on obtient un produit qui est insoluble dans l'eau chaude. Mais le composé se dissout en présence d'NaCl. Il faut environ 5 molécules d'NaCl pour tout dissoudre. La solution est incolore, claire et neutre.

TD<sub>20°</sub> solution aqueuse 0,1 N. . . . . > 4 mois.

#### Sel de Pb.

Une molécule de  $\text{Pb}(\text{OH})^2$  par molécule d'éthoxalyl-acétyl-hydrazine. Le produit amorphe faiblement jaunâtre qu'on obtient est peu soluble dans l'eau chaude. Il n'est pas soluble en présence d'NaCl, mais il peut être dissous à froid dans une molécule de soude diluée. Solution jaunâtre fortement alcaline.

### C. — DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les tableaux de décomposition de tous les complexes étudiés montrent que la décomposition (du moins entre 5 et 100°) ne suit pas la règle d'après laquelle la vitesse d'une réaction double si la température monte de 10°. La vitesse de la décomposition augmente ici plus rapidement avec l'accroissement de la température. C'était d'ailleurs à prévoir pour les dithiocarbamates, étant donné que leurs molécules supports se décomposent instantanément à des températures peu élevées (80 à 170°).

Les chiffres de stabilité de certains complexes peuvent varier sensiblement suivant la préparation. Le 1283 F (page 52) en fournit un exemple : en travaillant avec les mêmes matières premières et avec les mêmes proportions, on obtient des composés de stabilité différente. Il est probable qu'un excès minime de l'un ou l'autre composant suffit pour modifier l'état de stabilité.

Pour ce qui concerne les aminodithiocarbamates qui dérivent d'amines primaires (1280 F, 1392 F, 1391 F, 1393 F et 1279 F) ils se sont révélés très peu stables comme c'était à

prévoir. Ils se décomposent déjà très vite à la température ordinaire en déposant le sulfure du métal. La stabilité décroît pour les différents métaux dans le sens suivant : Cu, Hg, Ag, Pb. Le cuivre tient ici une place spéciale à cause de sa réductibilité de l'état bivalent en état monovalent.

Les aminodithiocarbamates qui dérivent d'amines secondaires sont beaucoup plus stables. Cependant, la longueur et les ramifications de la chaîne carbonée entre les 2 fonctions aminées influent beaucoup sur la stabilité. Les produits à chaîne éthylénique (1276 F, 1282 F, 1285 F, 1367 F) se décomposent beaucoup plus vite que ceux à chaîne propylénique (1275 F, 1283 F, 1286 F et 1290 F), ce qui s'expliquerait par les différences de stabilité des deux dibases qui servent de matières premières. La stabilité relative des divers métaux décroît dans la série éthylénique comme suit : Cu, Ag, Hg ; pour les produits à chaîne propylénique on obtient la série suivante : Ag, Cu, Pb, Hg. Le cuivre a cédé sa place à l'argent ; sa liaison diminue de force au fur et à mesure que la chaîne carbonée devient plus importante. On pourrait donc supposer que le cuivre est lié à la deuxième fonction aminée avec une quantité d'énergie considérable. C'est le contraire qui se passe pour l'argent. Il se fixe plus fortement quand le deuxième groupe aminé s'éloigne. Cette influence provient peut-être moins de l'azote de ce groupe que de l'acide chlorhydrique formant le chlorhydrate.

La décomposition des aminodithiocarbamates (chlorhydrates) est en général plus rapide en présence d'acide chlorhydrique libre ; mais, dans certains cas, une molécule d'acide chlorhydrique libre retarde la décomposition à toutes les températures étudiées (1276 F, 1282 F). Parfois la décomposition n'est retardée qu'à des températures basses, et accélérée à des températures élevées (1249 F). Dans d'autres cas, c'est le contraire qui se produit (1283 F). Les courbes « température-décomposition » en absence et en présence d'acide chlorhydrique auraient des inclinaisons différentes et se couperaient parfois. C'est d'ailleurs tout naturel, car la décomposition spontanée, et celle en présence d'acide chlorhydrique, suivent des voies différentes : dans le premier cas, le métal se dépose le plus souvent sous forme de sulfure (réaction voir page 42),

dans le deuxième cas, on obtient son chlorure. Cette dernière réaction



se fait en deux étapes : en faisant bouillir une solution du 1275 F (page 52) en présence d'acide chlorhydrique, il se forme d'abord un nuage de chlorure d'argent qui disparaît si on refroidit aussitôt en agitant un peu (réformation du corps primitif). Si on fait bouillir davantage, il se dégage du sulfure de carbone et le chlorure d'argent ne disparaît plus. L'amine libérée (sous forme de chlorhydrate si on emploie plus d'une molécule d'acide chlorhydrique) peut être extraite de la solution.

La formation de chlorure de métal est souvent accompagnée de la production d'un peu de sulfure du métal dû à la première réaction. L'hydrogène sulfuré précipite le métal de tous les composés, mais le plus souvent avec un retard de quelques secondes ; le métal est relativement bien dissimulé.

La stabilité dans la série des acides  $\alpha$ -thiols décroît pour les divers métaux comme suit : Ag, Hg, Pb. Le comportement des dérivés du cuivre a déjà été décrit (page 46). Tandis que la stabilité des sels d'argent peut être comparée à celle des aminodithiocarbamates d'argent, les sels de mercure et de plomb sont moins stables que la plupart des dithiocarbamates correspondants. Les sels de mercure des termes élevés semblent être plus stables que ceux des termes bas (1432 F et 1455 F). Les solutions neutres se décomposent en déposant du sulfure de métal. De petites quantités d'alcali libre peuvent fortement accélérer la décomposition. En présence d'alcali libre, il se forme d'abord l'oxyde ou l'hydroxyde du métal qui ensuite peut se transformer en sulfure, surtout si on chauffe la solution. L'hydrogène sulfuré fait instantanément précipiter les sulfures, ce qui montre qu'ici les métaux sont moins bien dissimulés que dans la série des dithiocarbamates.

Les quelques dérivés métalliques que nous avons étudiés dans la série des hydrazines diacylées se sont montrés assez stables en solution neutre ; en chauffant longtemps ces solutions, on obtient de l'hydroxyde du métal. La décomposition est plus rapide en milieu alcalin. Il se forme d'abord de

l'hydroxyde du métal lourd, puis l'alcali attaque l'hydrazine en la désacylant ; l'hydrazine libérée peut réagir avec l'hydroxyde et le réduit à l'état de métal. L'hydrogène sulfuré réagit instantanément avec les divers composés. Les métaux sont beaucoup moins dissimulés que dans la série des dithiocarbamates et moins que dans les sels des acides  $\alpha$ -thiols, ce qui se voit déjà à la couleur des différents composés ; celle-ci se rapproche beaucoup, dans cette série, de la couleur des sels minéraux correspondants.

---

### III

## ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

---

A mesure que des documents nouveaux s'accumulent dans le domaine de la pharmacologie des métaux lourds, l'interprétation des faits expérimentaux se révèle de plus en plus complexe. Les résultats que l'on est en mesure d'observer actuellement aboutissent bien plus à poser des problèmes nouveaux qu'à apporter à des problèmes connus une solution satisfaisante.

Jusqu'à il y a environ 60 ans, la médecine se contentait d'essayer à tout hasard les composés métalliques dont disposait le chimiste. L'essor qu'ont pris depuis la chimie et la physiologie a conduit à une collaboration intime et systématique de ces deux sciences. Le problème qui domine surtout leur travail commun, est celui du rapport entre la constitution chimique et l'activité physiologique.

Ainsi, pendant toute une période, l'idée dominante fut que l'activité d'un atome métallique était liée à sa forme ionisée, et était d'autant plus intense, qu'un sel métallique était plus simple. On pourrait appeler cette période : « physico-chimie de la pharmacologie des composés méalliques ». HUGOUNENQ et FLORENCE [96] écrivent en 1927 : « Les notions fondamentales de la chimiothérapie découlent de l'ionisation. La thérapeutique par l'arsenic, l'antimoine, le bismuth, etc..., est fondée sur la dissociation électrolytique des composés... » Les composés complexes (organiques le plus souvent) dans lesquels le métal est dissimulé, étaient forcément considérés comme ayant une activité moindre. MASCHMANN, par exemple [97], a supposé

que les composés organiques du bismuth laissent prévoir une faible activité thérapeutique à cause du métal dissimulé et la comtesse v. LINDEN [98] avait constaté que des sels complexes organiques du cuivre étaient moins toxiques que les sels simples inorganiques (calculé pour la même teneur en cuivre).

Cette conception correspondait bien en effet aux premières conquêtes de la chimiothérapie et à l'introduction en médecine de l'atoxyl, des arsénobenzènes, etc... L'on s'expliquait ainsi à la fois l'analogie entre les formes d'intoxication et la différence de la posologie, par des différences de la stabilité des complexes introduits dans l'organisme.

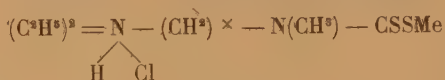
Pour satisfaisant et cohérent que soit ce point de vue, il faut reconnaître qu'il est trop simpliste et ne correspond qu'exceptionnellement aux données expérimentales. FOURNEAU et MELVILLE [99] ont montré par l'exemple de quelques dithiocarbamates de mercure (voir page 42) que la toxicité de ces composés à métal bien masqué est aussi grande que celle des sels minéraux du mercure et que souvent on ne peut constater aucun rapport entre la stabilité *in vitro* de ces complexes et leur toxicité. Nous avons continué ces essais et dans la plupart des cas étudiés, les complexes se sont montrés plus toxiques (jusqu'à 17 fois) qu'un sel minéral du même métal.

Les toxicités ont été déterminées chez la souris par injection sous-cutanée d'une solution aqueuse du produit fraîchement préparé. Il faut se rendre compte que quelques métaux manifestent rapidement leur toxicité et mènent vite à la mort si la dose léthale est dépassée, tandis que d'autres, tels que le mercure et le plomb, ont une action retardée et peuvent causer la mort après un laps de temps relativement long. Dans ce dernier cas, il y a accumulation du métal dans l'organisme et il est difficile de déterminer la dose léthale. En augmentant la quantité de métal injectée, on arrive vite à une dose qui cause une mort rapide (action directe sans accumulation). C'est cette dernière dose que nous avons déterminée pour nos composés de mercure ou de plomb. Nous appelons dose léthale, celle qui conduit à la mort au bout de 2 jours au plus tard. Tous les chiffres sont calculés sur le métal libre.

On trouvera dans le tableau suivant pour chaque produit son numéro de préparation, puis la dose léthale et la dose

tolérée en milligrammes de métal (souris de 20 gr.) et aussi un chiffre qui exprime la toxicité du produit en désignant par 1. la toxicité d'un sel minéral du même métal.

TABLEAU I. — Dithiocarbamates.



|                                                                                                             | Ag                                               | Hg                                 | Cu                                 | Pb                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| N CH <sup>3</sup> .CH <sup>3</sup> .N                                                                       | 1276 F<br>0,15 0,05<br>3,5                       | 1282 F<br>0,2 0,1<br>2,5           | 1285 F<br>0,05 0,025<br>10         | 1376 F<br>1,6 0,8<br>6             |
| N.(CH <sup>3</sup> ) <sup>3</sup> .N                                                                        | 1275 F<br>0,3 0,15<br>1,7                        | 1283 F<br>0,3 0,15<br>1,7          | 1286 F<br>0,03 0,015<br>17         | 1290 F<br>1,0 0,5<br>10            |
| N CH <sup>3</sup> .CH <sup>3</sup> .CH N<br>              <br>CH <sup>3</sup> C <sup>2</sup> H <sup>5</sup> | 1278 F<br>0,5 0,25<br>1                          | 1284 F<br>0,3 0,15<br>1,7          | 1287 F<br>0,05 0,025<br>10         | —                                  |
| CH <sup>3</sup><br> <br>N.CH <sup>3</sup> .C.CH <sup>3</sup> .N<br> <br>CH <sup>3</sup>                     | 1277 F<br>0,5 0,25<br>1                          | —                                  | 1288 F<br>0,05 0,025<br>10         | —                                  |
| N.(CH <sup>3</sup> ) <sup>10</sup> .N                                                                       | 1281 F<br>0,5 0,25<br>1                          | —                                  | 1289 F<br>0,06 0,03<br>8,5         | —                                  |
| Sels minéraux.                                                                                              | Ag <sup>2</sup> SO <sup>4</sup><br>0,5 0,25<br>1 | HgCl <sup>2</sup><br>0,5 0,25<br>1 | CuCl <sup>2</sup><br>0,5 0,25<br>1 | PbAc <sup>2</sup><br>10,0 5,0<br>1 |

On voit que nulle part la toxicité du métal, comparée à son sel minéral, n'a été atténuée par son introduction dans un complexe. On pourrait alors penser que le support organique, l'acide aminodithiocarbamique, confère une toxicité considérable à la molécule. Mais la dose léthale (injection sous-cutanée), de l'acide aminodithiocarbamique à chaîne propylénique (support du 1275 F, 1283 F, 1286 F et 1290 F) est de 40 milligrammes par 20 grammes de souris ; il faut un millième de

cette quantité du dérivé cuivrique (1286 F) pour tuer une souris. La toxicité est alors sûrement due au métal.

*Ce qui frappe surtout, c'est la très grande toxicité de tous les aminodithiocarbamates de cuivre que nous avons étudiés ; nous n'avons rien trouvé d'analogue dans la littérature. Ces composés sont en même temps très stables et contiennent le cuivre bien dissimulé comme nous l'avons montré dans un chapitre précédent. Le métal ne peut donc pas agir sous forme d'ion. Même en supposant que le complexe subisse, dans l'organisme, une décomposition plus rapide et plus complète qu'elle n'a lieu *in vitro*, les ions de cuivre ainsi libérés ne représenteraient qu'une petite fraction des ions présents dans la dose léthale du chlorure de cuivre. Le cuivre exerce son activité sous forme de complexe.*

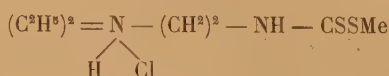
On peut donner de ces faits l'explication suivante : le cuivre a une très grande tendance à former des complexes. S'il est introduit dans l'organisme à l'état d'ion, il rencontre dans les humeurs un grand nombre de composés qui le fixent sous forme de complexes, dont les uns aident à son élimination et dont les autres entraînent une fraction du métal dans les endroits où il peut donner naissance à des phénomènes d'intoxication. Mais si on injecte le cuivre sous forme de complexe approprié, il peut éventuellement se propager dans sa totalité, et déployer sa toxicité dans les endroits sensibles. Comme le dit FLURY [101], les complexes se distribuent autrement que les composés simples et ionisés ; ils ont d'autres points d'action et agissent autrement que ceux-ci.

La propagation d'un complexe et ses points d'attaque dans l'organisme dépendent naturellement beaucoup de sa constitution, de sa stabilité, etc..., ainsi que de l'endroit où il est introduit dans le corps. Cela explique que l'activité physiologique d'un métal dépend de la forme sous laquelle il est appliqué et que le même composé peut montrer de grandes différences d'activité s'il est introduit par la voie buccale, par injection sous-cutanée ou intraveineuse. La solubilité joue aussi un rôle important : un complexe insoluble (un sulfure par exemple) empêche la propagation du métal, tandis qu'un complexe soluble la facilite. On peut se demander si le métal, à l'endroit où il déploie son activité, est arraché de son com-

plexe sous forme d'ion, pour se fixer ensuite sur la matière vivante en formant un complexe encore plus fort avec elle, ou s'il y a fixation d'un fragment ou même du complexe entier primitif. Ces questions qui dépassent le cadre de ce travail, ont trouvé un développement détaillé dans le manuel de pharmacologie de HEFFTER et HEUBNER [400], HEUBNER [402] admet la possibilité suivante : le composant non métallique du complexe primaire quitte l'atome métallique central pour être remplacé par une matière de l'organisme possédant une plus grande « affinité de complexe » pour ce métal.

Pour le plomb, presque autant que pour le cuivre, on constate une grande augmentation de la toxicité lorsqu'on passe du sel minéral aux aminodithiocarbamates. Pour le mercure la toxicité est environ doublée, tandis que pour l'argent la toxicité varie entre 1 et 3,5. L'argent forme alors certains aminodithiocarbamates qui ne sont pas plus toxiques que le sulfate d'argent. *On pourrait former deux groupes : le premier comprenant l'argent et le mercure, dont les aminodithiocarbamates se rapprochent pour leurs toxicités des sels minéraux, et le deuxième, comprenant le cuivre et le plomb, qui forment des aminodithiocarbamates de toxicité beaucoup plus grande que la représentent les sels minéraux correspondants.* De même le tableau suivant, qui donne des chiffres de toxicité de dithiocarbamates à groupe aminé primaire, marque nettement la différence entre ces deux groupes de métaux.

TABLEAU II.



| Ag                       | Hg                       | Cu                      | Pb                      |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1280 F<br>1,2 0,6<br>0,4 | 1392 F<br>1,0 0,5<br>0,5 | 1391 F<br>0,4 0,05<br>5 | 1393 F<br>1,0 0,5<br>10 |

Rappelons que ces dithiocarbamates à amine primaire sont extrêmement instables et déposent, souvent en quelques minutes, le métal sous forme de sulfure. Cela expliquerait

pour les dérivés de l'argent (1280 F) et de mercure (1392 F) la diminution de la toxicité (élimination rapide d'une partie du métal sous la forme inactive de sulfure). Pour le cuivre (1391 F) la toxicité reste considérable bien qu'elle soit amoindrie en comparaison de la série à amine secondaire. Mais le dérivé du plomb (1393 F) de stabilité très faible est aussi toxique que par exemple le 1290 F (1<sup>er</sup> tableau) qui est très stable. Les produits de la décomposition (sulfures) étant inactifs, il faut alors supposer que la réaction causant l'intoxication a lieu plus rapidement que la dégradation du produit.

En rapprochant les chiffres de toxicité du 1<sup>er</sup> tableau de la constitution des produits correspondants, on constate pour l'argent et le mercure une diminution de la toxicité au fur et à mesure que la chaîne carbonée devient plus importante, ce qui fait penser que la dimension de la molécule influence sa propagation dans l'organisme. Pour le cuivre et le plomb, la toxicité atteint son maximum avec la chaîne propylénique et diminue si la chaîne devient plus importante.

Mais nous n'avons pas bien réussi à établir un rapport entre la toxicité *in vivo* et la stabilité *in vitro* des composés étudiés. Les réactions que subissent ces composés dans l'organisme ont lieu beaucoup plus vite que leur décomposition spontanée *in vitro* à 40°. De même leur stabilité envers l'acide chlorhydrique, la soude, et l'hydrogène sulfuré ne signifie pas grand chose, parce que ce sont d'autres réactifs qui attaqueront en premier lieu les complexes introduits dans l'organisme. Il faudrait étudier la stabilité dans un milieu correspondant à celui de l'organisme. D'autre part, il serait peut-être possible, en fixant le même métal sur différentes molécules supports, de préparer une série de composés dont chacun soit un complexe plus fort que le précédent (la force étant exprimée par la constante de complexité, voir page 38). On pourrait alors chercher à établir un rapport entre la toxicité et la force avec laquelle le métal est dissimulé, en tenant compte des syndromes causés par la molécule support.

Le tableau suivant donne les toxicités chez la souris de quelques composés des acides  $\alpha$ -thiols et de l'hydrazine ; les chiffres ont la même signification que dans les tableaux précédents.

TABEAU III.

|                                                                                                                                                                                          | Ag                              | Hg                              | Cu                              | Pb                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{CH} \cdot \text{COONa} \\   \\ \text{S} \cdot \text{Me} \end{array}$                                                         | <b>1431 F</b><br>0,4 0,2<br>1,2 | <b>1432 F</b><br>0,2 0,1<br>2,5 | <b>1433 F</b><br>0,2 0,1<br>2,5 | <b>1434 F</b><br>2,0 1,0<br>5 |
| $\begin{array}{c} \text{CH}^3 \cdot (\text{CH}^2)^6 \cdot \text{CH} \cdot \text{COONa} \\   \\ \text{S} \cdot \text{Me} \end{array}$                                                     | <b>1454 F</b><br>0,4 0,2<br>1,2 | <b>1455 F</b><br>0,2 0,1<br>2,5 | —                               | —                             |
| $\begin{array}{c} \text{NaOOC} \cdot \text{CO} - \text{N} \\   \quad \quad   \\ \text{NaOOC} \cdot \text{CO} - \text{N} \end{array} \text{Me}$                                           | —                               | <b>1473 F</b><br>0,2 0,1<br>2,5 | <b>1474 F</b><br>0,6 0,3<br>0,8 | —                             |
| $\begin{array}{c} \text{C}^2\text{H}^5\text{OOC} \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \\   \quad \quad   \\ \text{CH}^3 \cdot \text{CO} \cdot \text{N} \\ + \text{NaCl} \end{array} \text{Me}$ | —                               | <b>1476 F</b><br>0,2 0,1<br>2,5 | —                               | —                             |

Les toxicités des composés de l'argent et du mercure (premier groupe) sont presque les mêmes que pour les dithiocarbamates correspondants, tandis que dans le deuxième groupe (cuivre, plomb) on remarque une diminution de la toxicité (par comparaison avec les dithiocarbamates), qui est surtout prononcée pour le cuivre. Ce dernier est encore trois fois moins toxique sous forme de dérivé de l'hydrazine (1474 F) que s'il est fixé sur l'acide mercaptobutyrique.

Or, les acides aminodithiocarbamiques forment des complexes plus forts que les acides  $\alpha$ -thiols, lesquels sont à leur tour plus forts que ceux de l'hydrazine diacylée. Malgré le nombre assez réduit de résultats, nous croyons pouvoir dire que la toxicité qu'exerce le cuivre, et peut-être aussi le plomb, dépend beaucoup de l'intensité avec laquelle le métal est dissimulé dans le complexe, les complexes les plus forts étant les plus toxiques. L'activité du mercure et de l'argent semble être peu influencée par la force de sa liaison dans le complexe, du moins dans les cas où le métal est fixé sur le soufre, l'azote, ou l'oxygène. Le mercure qui est lié directement au carbone suit probablement des lois différentes.

La très grande toxicité de l'aminodithiocarbamate de cuivre

à chaîne propylénique (1286 F) a attiré spécialement notre attention et nous avons étudié sur le lapin le mécanisme de l'intoxication et celui de l'élimination du cuivre.

Voici les résultats de la comparaison du 1286 F avec le chlorure de cuivre et le sulfate de cuivre ; les chiffres donnent les milligrammes de cuivre métallique par un kilogramme de lapin ; le premier représente la dose léthale, le deuxième la dose tolérée.

TABEAU IV.

|                              | 1286 F |      | CuCl <sup>2</sup> |     | CuSO <sup>4</sup> |     |
|------------------------------|--------|------|-------------------|-----|-------------------|-----|
| Voie sous-cutanée. . . . .   | 0,64   | 0,32 | 6,3               | 3,2 | 5,2               | 3,4 |
| Voie intraveineuse . . . . . | 0,3    | 0,15 | 1,6               | 1,3 | —                 | —   |

Le chlorure et le sulfate de cuivre manifestent environ la même toxicité. Ils sont dix fois moins toxiques en injection sous-cutanée que le 1286 F. Introduit par la voie intraveineuse, le 1286 F est environ 6 à 8 fois plus toxique que le chlorure de cuivre. Pour obtenir les mêmes effets il faut introduire, par la voie sous-cutanée, une quantité de cuivre 3 fois plus grande que par la voie intraveineuse. On voit ainsi le rôle que joue la forme sous laquelle est introduit le métal et l'importance du mode d'administration.

Des dosages de cuivre dans l'urine des lapins, après l'injection sous-cutanée du 1286 F ou de sulfate de cuivre, montrent que le cuivre administré sous forme complexe est aussi vite éliminé que lorsqu'il est introduit sous forme de sel minéral. Un lapin, par exemple, avait éliminé le premier jour, après l'injection du 1286 F, 47 % du cuivre administré et ce chiffre avait même atteint 75 % chez un autre animal. *La forte toxicité des dithiocarbamates de cuivre ne s'explique donc pas par une rétention du métal dans l'organisme. Elle est sûrement due à ce que le complexe a dans l'organisme une distribution différente du sel simple.*

## TABLE BIBLIOGRAPHIQUE

---

- [1] RATHKE, B., **11**, 958, 1878.
- [2] SNEDKER, *Journ. Soc. Chem. Ind.*, **44**, T. 74 ; C. 1925, I, 1706.
- [3] DRASDOW, *Chem. J. Ser. A. J. allg. Ch.*, **6**, 68, 1368 ; C. 1937, I, 3318.
- [4] A. W. HOFMANN, B., **1**, 26, 1868.
- [5] A. W. HOFMANN, B., **5**, 241, 1872.
- [6] RISTENPART, B., **29**, 2527, 1896.
- [7] SCHACHT, *Arch. Pharmaz.*, **235**, 461, 1897.
- [8] E. STRACK, *Ztschr. physiol. Chemie*, **180**, 198, 1929.
- [9] L. ZAKLOVA, *Collect. trav. chim. Tchecoslov.*, **2**, 108, 1930.
- [10] SCHMIDT et WICHMANN, B. **24**, 3243, 1891.
- [11] E. FOURNEAU et E. BARRELET, *Bull.* [4], **45**, 1172, 1929.
- [12] PRELOG et STEPAN, *Coll. trav. chim. Tchecoslov.*, **7**, 93, 1935.
- [13] HARRIES, A., **417**, 108, 1918.
- [14] L. ORTHNER, A., **456**, 225, 1927.
- [15] TOPTSCHIJEW, G., **65**, 317, 1935.
- [16] SEBRELL et VOGT, *Ind. and Engin. Chem.*, **16**, 792, 1924 ; C., 1925, I, 169.
- [17] H. A. MORTON, *A. P.* 1852721 ; C., 1932, I, 3355.
- [18] E. RENOUF, B., **13**, 2172, 1880.
- [19] WREDE, STRACK et HETTCHÉ, *Ztschr. physiol. Ch.*, **173**, 61, 1928.
- [20] COHEN, COOPER et MARSHALL, *Proc. Roy. Soc.*, série B **108**, 130, 1931.
- [21] I. G. FARBENIND., *E. P.*, 304280 ; C., 1930, II, 626.
- [22] E. FOURNEAU, M. et M<sup>me</sup>, J. TRÉFOUEL, D. BOVET et M<sup>lle</sup> G. BENOIT, *Annales de l'Institut Pasteur*, **46**, 516, 1931.
- [23] MAGIDSON et STRUKOW, *Arch. Pharm.*, **271**, 569, 1933.
- [24] NEISON, *Soc.*, **29**, 315.
- [25] BOUVEAULT et BLANC, *C. R.*, **137**, 329, 1903.
- [26] ALBERTI et SMIECINSZEWSKI, *M.*, **27**, 411.
- [27] BOOTS PURE DRUG C<sup>o</sup> Ltd., *E. P.*, 402159 ; C., 1934, I, 2005.
- [28] G. BENOIT (M<sup>lle</sup>), D. BOVET et R. ALTMANN, *Bull. Soc. Pathologie exotique*, **27**, 236, 1934.
- [29] APPEL et TOLLENS, A., **289**, 38, 1896 ; B., **27**, 1087, 1894.
- [30] R. FIRMEINICH, *Contribution à l'étude des anesthésiques locaux*, thèse, édit. Presses Universitaires, Paris, 1930.
- [31] MAGIDSON, DELEKTORSKAYA et LIPOWITSCH, *Arch. Pharm.*, **272**, 83, 1934.

- [32] MILES et BAINS, *Soc.*, **127**, 2502, 1925.
- [33] F. SCHÜTZ, *Angew. Chemie*, **46**, 780, 1934.
- [34] MALY, A., **168**, 133, 1873.
- [35] VOLHARD, A., **166**, 383, 1873.
- [36] P. CLAESON, B., **10**, 1346, 1877.
- [37] ANDREASCH, M., **8**, 424.
- [38] NICOLET et BATE, *J. Am. chem. Soc.*, **49**, 264.
- [39] ANDREASCH, B., **12**, 1385, 1879.
- [40] DIXON, *Chem. N.*, **67**, 238.
- [41] ANDREASCH et ZIPSER, M., **25**, 178.
- [42] LIEBERMANN et LANGE, A., **207**, 123 ; B., **14**, 1265, 1881.
- [43] HOLMBERG et MATTISON, A., **353**, 124, 1907.
- [44] FRIEDLAENDER, B., **39**, 1066, 1906.
- [45] G. SCHUSTER, *J. Pharmac. Chim.* [8], **17**, 125, 28, 1935.
- [46] KLASON et KARLSON, B., **39**, 740, 1906.
- [47] LUCAS et KING, *Biochem. J.*, **26**, 2076 ; C., 1933, II, 2862.
- [48] E. LARSON, *Z. anal. Ch.*, **79**, 170, 1930.
- [49] DUVILLIERS, C. R., **86**, 49.
- [50] ECKERT et HALLA, M., **34**, 1811.
- [51] CURTIUS, J. pr., [2], **50**, 275.
- [52] STRUVE et CURTIUS, J. pr. [2], **50**, 295.
- [53] STOLLÉ, B., **32**, 796, 1899 ; B., **34**, 681, 1901.
- [54] AUTENRIETH et SPIESS, B., **34**, 188, 1901.
- [55] PELLIZARI, G., **39**, I, 536.
- [56] STOLLÉ, B., **45**, 273, 1912.
- [57] KERP et UNGER, B., **30**, 586, 1897.
- [58] CURTIUS, J. pr. [2], **92**, 83.
- [59] STOLLÉ, B., **44**, 776, 1901.
- [60] CURTIUS, J. pr. [2], **91**, 415.
- [61] CURTIUS, B., **40**, 1188, 1907.
- [62] CLAISEN, B., **24**, 127, 1891.
- [63] H. LEY, *Z. Elektrochem.*, **10**, 954, 1904.
- [64] A. WERNER, B., **40**, 15, 1907, etc.
- [65] BODLAENDER, B., **36**, 3933, 1903.
- [66] BJERRUM et KIRSCHNER, C., 1920, I, 414.
- [67] M. DELÉPINE, C. r., **144**, 1125 ; Bl., [4], **3**, 643, 1908 ; C. r., **146**, 981.
- [68] Th. CALLAN, *Analyst*, **54**, 650 ; C., 1930, II, 2923.
- [69] A. W. HOFMANN, B., **1**, 169, 1868.
- [70] ANSCHÜTZ, A., **359**, 202, 1908 ; **371**, 203, 219, 1909.
- [71] WHITBY et MATHESON, *Proc. Trans. Roy. Soc. Canada* [3], **18**, Sect. 3, 111 ; C., 1925, I, 1920.
- [72] E. FISCHER, B., **34**, 433, 1901.
- [73] KOERNER, B., **44**, 1901, 1911.
- [74] E. FOURNEAU, *Bull.* [4], **9**, 532, 1911.
- [75] E. FOURNEAU et A. VILA, *Bull.* [4], **9**, 985, 1911.
- [76] E. FOURNEAU et E. BARRELET, *Bull.* [4], **45**, 1172, 1929.
- [77] ROSENHEIM et DAVIDSON, *Z. anorg. Ch.*, **41**, 236.
- [78] KLASON, A., **187**, 116.
- [79] Farbenfabr. vorm. BAYER, *Schw. Pat.*, 105813 ; C., 1925, I, 1011.
- [80] Farbenfabr. vorm. BAYER, A. P., 1555663 ; C., 1926, I, 1716.
- [81] PARKEY DAVIES C<sup>o</sup>., A. P., 1644258 ; C., 1928, I, 2305.

- [82] E. R. SQUIBBS et SONS, *A. P.*, 1859288 ; *C.*, 1932, II, 3272.
  - [83] THUNBERG, *Skand. Arch. Physiol.*, **30**, 285, 1907.
  - [84] D. C. HARRISON, *Biochem. Journal*, **21**, 335 ; *C.*, 1927, II, 366.
  - [85] K. A. C. ELLIOT, *Biochem. Journal*, **24**, 310 ; *C.*, 1930, II, 1518
  - [86] WIELAND et FRANKE, *A.*, **464**, 101, 1928.
  - [87] KHARASCH, LEGAULT, WILDER et GERARD, *J. biol. Chemistry*, **113**, 537 ; *C.*, 1936, I, 4742.
  - [88] P. W. PREISLER, *ibid.*, **87**, 767 ; *C.*, 1931, I, 2129.
  - [89] P. W. PREISLER et D. B. PREISLER, *ibid.*, **89**, 631 ; *C.*, 1931, I, 2985, *ibid.*, **95**, 181 ; *C.*, 1932, I, 2451 ; *J. Am. chem. Soc.*, **54**, 2984 ; *C.*, 1932, II, 2035.
  - [90] M. SCHUBERT, *J. Am. chem. Soc.*, **54**, 4077, 1932.
  - [91] RONA, PARFENTJEV et LIPPMANN, *Biochem. Z.*, **223**, 205, 1930.
  - [92] R. STOLLÉ, *Studien mit Hydrazin*, Habilitationsschrift, Heidelberg, 1899.
  - [93] STOLLÉ et BENRATH, *B.*, **33**, 1769, 1900.
  - [94] HARRIES, *B.*, **27**, 2278, 1894.
  - [95] CURTIUS et TRACHMANN, *J. pr.* [2], **51**, 178.
  - [96] L. HUGOUNENQ et G. FLORENCE, *Principes de Pharmacodynamie* (chez Masson et C<sup>ie</sup>, Paris), p. 33.
  - [97] MASCHMANN, *Arch. Pharmaz.*, **263**, 99 et 271, 1925.
  - [98] GRAEFIN V. LINDEN, d'après FISCHL et SCHLOSSBERGER, *Handbuch der Chemotherapie*, II (Leipzig, 1934).
  - [99] E. FOURNEAU et K. I. MELVILLE, *J. of Pharmacol.*, **41**, 21 et 47.
  - [100] HEFFTER et HEUBNER, *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Verlag Springer, Berlin, 1934.
  - [101] F. FLURY, *ibid.*, 3, p. 1605.
  - [102] W. HEUBNER, *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, **45**, 254, 1933.
-

## DEUXIÈME THÈSE

---

### Les radioéléments artificiels

VU ET APPROUVÉ :

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

CH. MAURAIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

G. ROUSSY.





